

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



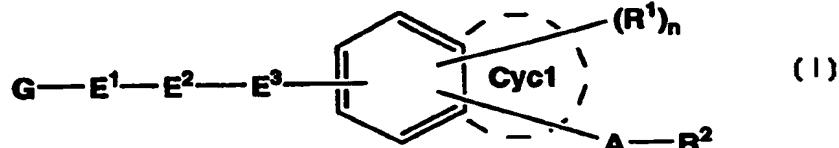
(51) 国際特許分類6 A61K 31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D 261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C 65/21, 59/125	A1	(11) 国際公開番号 WO99/11255 (43) 国際公開日 1999年3月11日(11.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03760		(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1998年8月25日(25.08.98)		
(30) 優先権データ 特願平9/233158 1997年8月28日(28.08.97) JP 特願平9/348825 1997年12月18日(18.12.97) JP		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP] 中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP] 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書

(54)Title: PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR CONTROLLERS

(54)発明の名称 ペルオキシソーム増殖葉活性化受容体制御剤

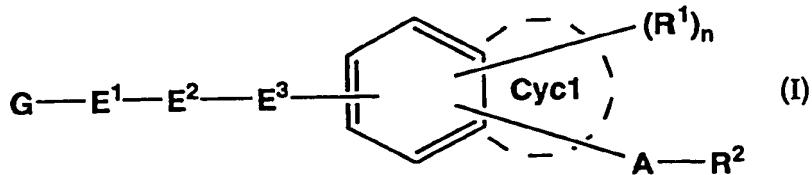
(57) Abstract

Peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient compounds represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same. In said formula, each symbol has the meaning as defined in the description. Because of the activity of controlling a peroxisome proliferator-activated receptor, the compounds of general formula (I) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents, and preventives and/or remedies for diseases caused by metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases, hyperphagia, ischemic heart diseases, etc.



BEST AVAILABLE COPY

一般式 (I)



(式中の記号の意味は明細書に記載の通り。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルガリア	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴー	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジエール	YU ユーロースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	
CN 中国	JP 日本	NZ ニュージーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	
ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール	

明細書

ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤

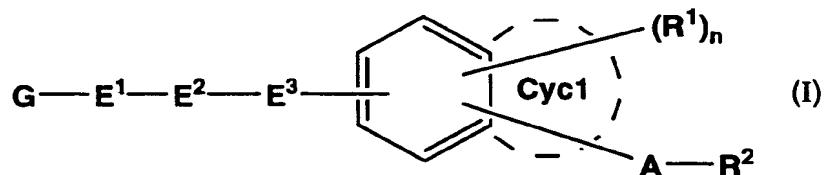
5

技術分野

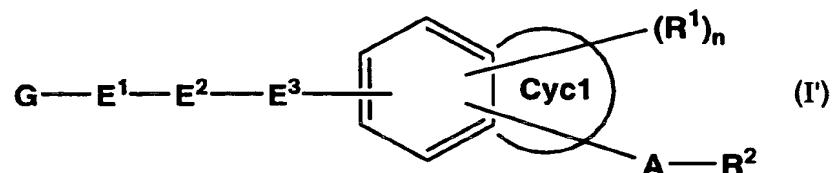
本発明は、フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分 15 として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および一般式 (I')

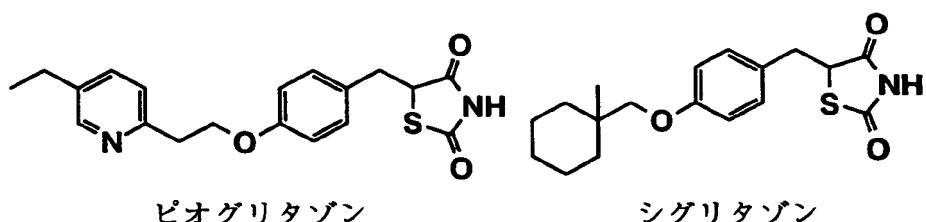


20 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物に関する。

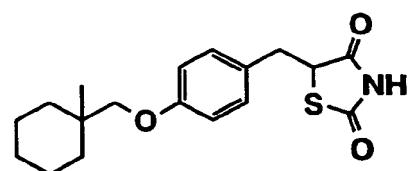
背景技術

最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖活性化受容体（Peroxisome Proliferator Activated Receptor；以下、PPAR受容体と略記する。）が注目されている。PPAR受容体は、さまざまな動物種からcDNAがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では α 、 δ 、 γ の3種類が知られている（J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)；Gene Expression, 4, 281 (1995)；Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)；Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照）。さらに、 γ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 α 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 δ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている（Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照）。

ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



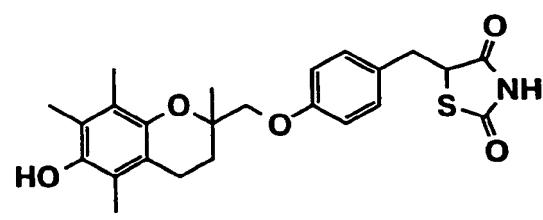
ピオグリタゾン



シグリタゾン



BRL49653



トログリタゾン

また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R γ 受容体であり、 P P A R γ の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology, 137 : 4189-4195 (1996) ; Cell, 83 : 803-812 (1995) ; Cell, 83 : 813-819 (1995) ; J. Biol. Chem., 270 : 12953-12956 (1995) 参照) 。従って、 P P A R γ の転写活性を増大させる P P A R γ 活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および／または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、 P P A R γ アゴニストは P P A R γ 蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development, 10 : 974-984 (1996)) ことから、 P P A R γ を活性化するのみならず P P A R γ 蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。

10 核内受容体 P P A R γ は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995) 参照) 、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997) 参照) 。従って、 P P A R γ 活性を抑制する拮抗剤 (アンタゴニスト) や P P A R γ 蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、 Science, 274 : 2100-2103 (1996) には、 P P A R γ をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことから P P A R γ 蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。

15 これらのことから P P A R γ 受容体の活性化剤 (アゴニスト) 、また蛋白自身の発現を増加できる P P A R γ 蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リボ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予

20

防および／または治療剤として有用であることが期待される。

一方、P P A R γ 受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できるP P A R γ 蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。
5 食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



10

フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つがP P A R α 受容体であることも判明している (Nature, 347 : 645-650 (1990) ; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 51 : 157-166 (1994) ; Biochemistry, 32 : 5598-5604 (1993) 参照)。これらのことから、
15 フィブレート系化合物が活性化しうるP P A R α 受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

これ以外にも、P P A R α が関与する生物活性として、最近、W O 9 7 3 6 5 7 9号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17-30 (1998)にはP P A R α 受容体の活性化によって高密度リポ蛋白 (H D L) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (L D L) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (V L D L) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353 (1997)にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸

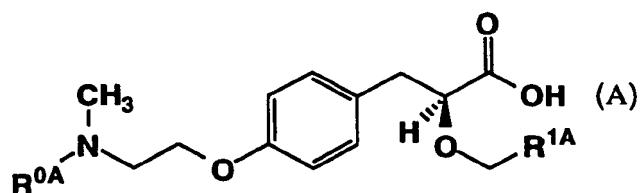
組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。従ってPPAR α 受容体を活性化するアゴニストやPPAR α 蛋白自身の発現を亢進するPPAR α 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用であるばかりでなく、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび5／またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有望であると考えられる。

一方、PPAR δ 受容体を有意に活性化したリガンドやPPAR δ 受容体が10関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR δ は、ときにPPAR β 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称されている。これまでにPPAR δ の生物活性として、WO 96 01430号明細書にはhNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイプ）がヒトPPAR α や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できることが示されている。また、最近ではWO 97 28149号明細書において、PPAR δ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR δ を有意に活性化する化合物（アゴニスト）が見出され、さらにそれらの化合物がHDL（高密度リボ蛋白）コレステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR δ を活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、さらには高脂血症の治療、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクターの軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

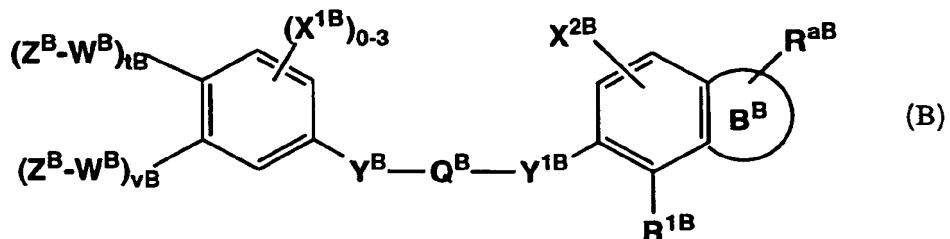
PPAR受容体調節剤として、上記チアゾリジン誘導体およびフィブレート系化合物以外に以下のものが報告されている。

25 例えば、WO 97 25042号明細書には、一般式（A）



(式中、R^{0A}は2-ベンズオキサゾリルまたは2-ピリジルを表わし、R^{1A}はCH₂OCH₃またはCF₃を表わす。)で示される化合物、それらの医薬的に許容な塩、および／またはそれらの医薬的に許容な溶媒和物がPPAR α 型受容体およびPPAR γ 型受容体のアゴニストであることが記載されている。
5

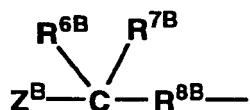
WO 97 27857号明細書には、一般式 (B)



10

(式中、R^{1B}は水素原子、C1～15アルキル、C2～15アルケニル、C2～15アルキニルおよびC3～10シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個のR^{aA}で置換されてもよい；

15 (Z^B-W^B) はZ^B-CR^{6B}R^{7B}-、Z^B-CH=CH-、または



を表わし；

R^8B は CR^6BR^7B 、 O 、 NR^6B および $S(O)_{pB}$ から選択され；

R^6B と R^7B はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～6 アルキルから選択され；

B^B は下記 1) ～ 3) から選択される；

1) 0～2 個の二重結合および O、S、N から選択される、1 個のヘテロ原子

5 を含む 5 または 6 頁のヘテロ環であり、ヘテロ原子は 5 または 6 頁のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は 1 から 3 個の R^aB で置換されていてもよい。

2) 0 から 2 個の二重結合を含む炭素環であり、炭素環は 5 または 6 頁のいかなる位置で、1 から 3 個の R^aB で置換されていてもよい。

10 3) 1) 0～2 個の二重結合および O、S、N から選択される、3 個のヘテロ原子を含む 5 または 6 頁のヘテロ環であり、ヘテロ原子は 5 または 6 頁のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は 1 から 3 個の R^aB で置換されていてもよい。

X^1B と X^2B はそれぞれ独立して、水素原子、 OH 、C 1～15 アルキル、C

15 2～15 アルケニル、C 2～15 アルキニル、ハロゲン原子、 OR^3B 、 ORB CF_3 、C 5～10 アリール、C 5～10 アラルキル、C 5～10 ヘテロアリールおよび C 1～10 アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは 1 から 3 個の R^aB で置換されていてもよい；

20 R^aB はハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 OCF_3 、 $-O-$ 、 CN 、 NO_2 、 R^3B 、 OR^3B 、 SR^3B 、 $=N(ORB)$ 、 $S(O)R^3B$ 、 SO_2R^3B 、 NR^3BR^3B 、 NR^3BCOR^3B 、 $NR^3BCO^2R^3B$ 、 $NR^3BCON(R^3B)_2$ 、 $NR^3BSO_2R^3B$ 、 COR^3B 、 CO_2R^3B 、 $CON(R^3B)_2$ 、 $SO_2N(R^3B)_2$ 、

25 $OCON(R^3B)$ から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは 1 から 3 個のハロゲン原子または C 1～6 アルキルで置換されていてもよい；

Y^BはS (O)_p^B、-CH₂-、-C (O)-、-C (O) NH-、-NR^B-、-O-、-SO₂NH-、-NHSO₂-から選択され、

Y^{1B}はOおよびCから選択され、

Z^BはCO₂R^{3B}、R^{3B}CO₂R^{3B}、CONHSO₂Me、CONH₂およ

5 び5-(1H-テトラゾール)から選択され、

t^Bおよびv^Bはそれぞれ独立して、0または1を表わし、t^B+v^Bは1で
あり；

Q^Bは飽和または不飽和の直鎖の2~4のハイドロカーボンを表わし、

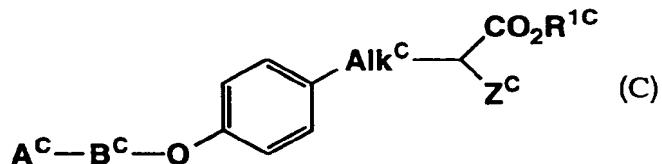
p^Bは0から2である)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩

10 がPPAR δ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9727847号、WO 9728115号、WO 9728137号、WO 9728149号明細書にも、上記と同様の化合物がPPAR δ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9731907号明細書には、一般式(C)

15



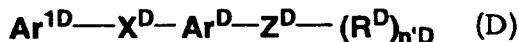
(式中、A^Cはフェニルであり、前記フェニルは一つまたはそれ以上のハロゲン原子、C1~6アルキル、C1~3アルコキシ、C1~3フルオロアルコキシで置換されてもよい；

B^Cは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも一つを含む、5または6員のヘテロ環-C1~6アルキレン-を表わし、前記ヘテロ環はC1~3アルキルで置換されてもよい；

Alk^CはC1~3アルキレンを表わし；

R¹Cは水素原子またはC₁～3アルキルを表わし；
 ZCは-(C₁～3アルキレン)フェニル、または-NR₃CR₄Cから選択される。)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩が、PPAR γ アゴニスト活性を有していることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

一方、特開昭61-267532号明細書には、一般式(D)

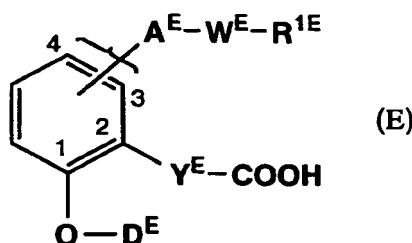


10 (式中、Ar^{1D}は窒素、硫黄または酸素異項環または芳香族環を表わし；
 Ar^Dはフェニル環または窒素、酸素または硫黄異項環を表わし；
 Ar^DおよびAr^{1D}は、H、CH₃、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、
 CF₃、ニトロによって完全に置換されていても、あるいは不完全に置換されていてもよく；

15 X^Dは-O(CHR^{1D})_{nD}-を表わし、
 Z^Dは、主鎖中10までの炭素原子および12までの全炭素原子および0～2個の二重結合を有するアルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介してAr^Dに連結されていてよく、
 n'D=1の時には、R^Dは-COR^{4D}を表わし；

20 R^{1D}はHまたはCH₃を表わし；
 R^{4D}は、OR^{2D}を表わし；
 R^{2D}はH、低級アルキルを表わし；
 nD=0または1を表わし；
 n'D=1～7を表わす。)で示される化合物およびその塩がリポキシゲナーゼ阻害活性を有することが記載されている(式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

また、特開平 3-261752 号明細書には、一般式 (E)



5 (式中、

A^E は $-O-$ 、 $-CH_2-$ を表わし、

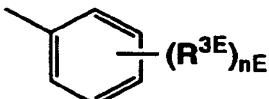
W^E は C 1 ~ C 13 のアルキレン基を表わし、

R^{1E} は水素原子、C 1 ~ C 4 のアルキル基、飽和または不飽和の窒素原子を 1 個含む 4 ~ 7 員の単環のヘテロ環を表わし、

10 Y^E はエチレンまたはビニレン基を表わし、

D^E は $-Z^E-B^E$ で示される基を表わし、

Z^E は C 3 ~ C 11 のアルキレンまたはアルケニレン基を表わし、

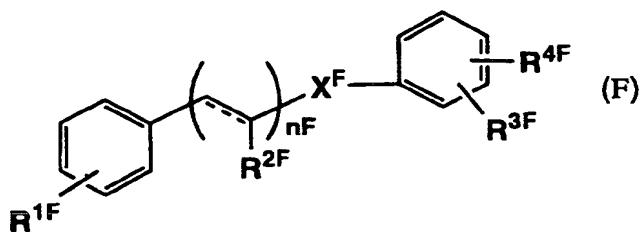
B^E は  で示される基を表わすか、

Z^E と B^E は一緒になって C 3 ~ C 22 のアルキル基を表わし、

15 R^{3E} は水素原子、ハロゲン原子、C 1 ~ C 8 のアルキル、C 1 ~ 8 アルコキシを表わし、

n^E は 1 ~ 3 の整数を表わす。) で示されるフェニルアルカン (ケン) 酸、またはその非毒性塩がロイコトリエン B₄ 拮抗作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。)。

20 また、特開昭 60-142936 号明細書では、一般式 (F)



(式中、R^{1F}は水素原子、炭素数1～15の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルコキシ基を表わし、

5 R^{2F}は水素原子またはメチル基を表わし、

R^{3F}はカルボキシル基、カルボキシメチル基、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルコキシカルボニル基、あるいは炭素数3～7の直鎖または分岐鎖のアルコキシカルボニルメチル基を表わし、

R^{4F}は水素原子、ハロゲン原子あるいは炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のア

10 アルキル基を表わし、

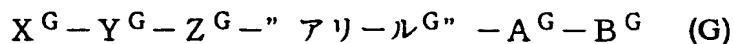
X^Fは-CH₂O-、-CH₂S-、-CH₂NH-、-CH₂NR^{5F}-（式中、

R^{5F}は炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、

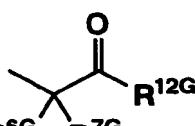
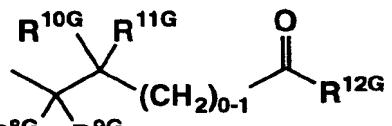
nFは0、1または2を表わし、

15 記号 -----は二重結合（E、ZまたはEZ混合物）または単結合を表わす。）で示される置換フェニル誘導体、その非毒性塩またはその非毒性酸付加塩が、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリバーゼ阻害作用、5α-リダクターゼ阻害作用を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

20 また、特表平8-504194号明細書には、一般式（G）



(式中、"アリールG"は0、1、2、3または4個のN原子を含み、置換基をもたないか、またはR₅Gで置換された単環式芳香族6員環系であり；X_GはN、O、Sから選択された0、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、置換基をもたないか、またはR₁G、R₂G、R₃GもしくはR₄Gで置換された5 単環式または多環式の芳香族または非芳香族4～10員環系であり、R₁G、R₂G、R₃GおよびR₄Gは、水素、C₁～10アルキル、C₁～4アルコキシC₀～6アルキルから成る群から独立して選択され；Y_GはC₀～8アルキル、C₀～8アルキル-O-C₀～8アルキル、C₀～8アルキル-SO_nG-C₀～8アルキル、10 (CH₂)_{0～6}-NR₃G-(CH₂)_{0～6}であり、nGは0～2の整数であり、Z_GおよびAGは(CH₂)_mG、(CH₂)_mGO(CH₂)_nG、(CH₂)_mGNR₃G(CH₂)_nG、(CH₂)_mGSO₂(CH₂)_nG、(CH₂)_mGS(CH₂)_nG、(CH₂)_mGSO(CH₂)_nGから独立して選択され、ここでmGおよびnGは0～6から独立して選択される整数であり、ただしAGが(CH₂)_mGであるとき、Z_GおよびAGと結合した"アリールG"環は少なくとも1個のヘテロ原子を含まなければならず；R₅Gは水素、C₁～6アルキル、C₀～6アルキルオキシC₀～6アルキル、またはハロゲンであり；

20 B_Gは、 または  であり、ここでR₆G、R₇G、R₈G、R₉G、R₁₀GおよびR₁₁Gは、水素、C₁～8アルキルから独立して選択され、R₁₂Gはヒドロキシ、C₁～8アルキルオキシから選択される。) で示される化合物および医薬的に許容可能なその塩がフィブリノーゲンレセプターアンタ

ゴニスト活性を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

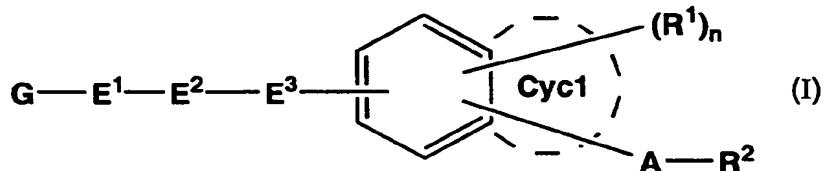
発明の開示

5 本発明者らは、P P A R受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される本発明化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

また、一般式（I）で示される化合物の一部は、前記特開昭 61-267532 号、特開平 3-261752 号、特開昭 60-142936 号および特表平 8-504194 号明細書で既に公
10 知であり、それらの作用、すなわち、リポキシゲナーゼ阻害作用、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、 5α -リダクターゼ阻害作用、フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト活性を有していることも公知であるが、これらのことからP P A R受容体の制御作用が予想されるものではない。

本発明は、

15 (1) 一般式（I）



(式中、

20 R¹は

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) C 1～8 アルコキシ基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 25 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R²は

- 1) -COOR³基 (基中、R³は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、または
- 2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

5 Aは

- 1) 単結合、
- 2) C1～8アルキレン基 (前記C1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基 (基中、R⁴は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、
- 3) C2～8アルケニレン基 (前記C2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁵-基 (基中、R⁵は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、
- 4) ~~——~~ 基、
- 5) ~~——(C1～8アルキレン)~~ -基 (前記C1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁶-基 (基中、R⁶は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または
- 6) ~~——(C2～8アルケニレン)~~ -基 (前記C2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁷-基 (基中、R⁷は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

Gは

- 25 1) 炭素環基、または
- 2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の(i)～(v)から選択される1～4個の基で置換されてもよい。

- (i) C 1～8 アルキル基、
- (ii) C 1～8 アルコキシ基、
- (iii) ハロゲン原子、
- (iv) トリフルオロメチル基、

5 (v) ニトロ基) 、

E¹ は

- 1) 単結合、
- 2) C 1～8 アルキレン基、
- 3) C 2～8 アルケニレン基、または

10 4) C 2～8 アルキニレン基を表わし、

E² は

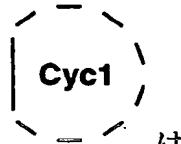
- 1) -O- 基、
- 2) -S- 基、または
- 3) -N R⁸ - 基 (基中、R⁸ は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。)

15 を表わし、

E³ は

- 1) 単結合、または
- 2) C 1～8 アルキレン基を表わし、

n は 0 または 1 を表わし、



20 は

- 1) 環が存在しないか、または
- 2) 飽和、一部飽和または不飽和の 5～7 員の炭素環を表わす。

ただし、

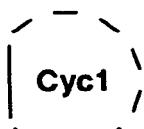
(1) E¹ および E³ は同時に単結合を表わさないものとする。

25 (2) A が

4) --- 基、

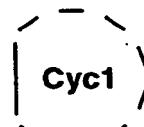
5) --- (C 1～8 アルキレン) 基 (前記 C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、 または C 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、 または

6) --- (C 2～8 アルケニレン) 基 (前記 C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、 または C 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



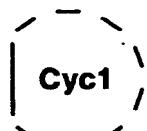
10 --- は飽和または一部飽和の 5～7 員の炭素環を表わし、かつ A は Cyc1 環にのみ結合するものとする。

(3) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^4-$ 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



15 --- が環を表わさず、かつ E³ が単結合を表わす場合、E¹ は C 3～5 アルキレン基、C 3～5 アルケニレン基、または C 3～5 アルキニレン基を表わさないものとする。

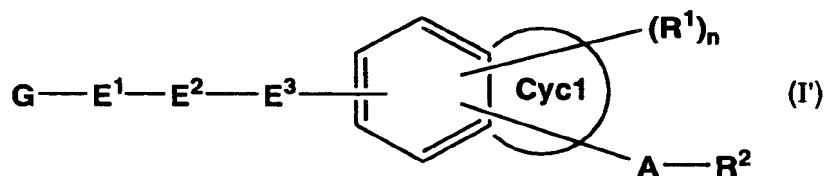
(4) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^4-$ 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



が環を表わさず、かつ E^1 が単結合を表わす場合、 E^3 は C 3 ~ 5 アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、

5 (2) 一般式 (I')



(式中、

10 R^1 は

- 1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または

15 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R^2 は

- 1) $—COOR^3$ 基 (基中、 R^3 は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または
- 2) 1 H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

20 A は

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は

—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁴—基（基中、R⁴は水素原子、またはC₁～4アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）、

5 3) C₂～8アルケニレン基（前記C₂～8アルケニレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁵—基（基中、

R⁵は水素原子、またはC₁～4アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

4) —— 基、

5) ——(C₁～8アルキレン) —基（前記C₁～8アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁶—基（基中、R⁶は水素原子、またはC₁～4アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または

10 6) ——(C₂～8アルケニレン) —基（前記C₂～8アルケニレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO₂—基、—O—基または—NR⁷—基（基中、R⁷は水素原子、またはC₁～4アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

Gは

1) 炭素環基、または
2) ヘテロ環基を表わし（前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の(i)～(v)から選択される1～4個の基で置換されてもよい。

- (i) C₁～8アルキル基、
- (ii) C₁～8アルコキシ基、
- (iii) ハロゲン原子、
- (iv) トリフルオロメチル基、
- (v) ニトロ基）、

25 E¹は

- 1) 単結合、
- 2) C 1～8 アルキレン基、
- 3) C 2～8 アルケニレン基、または
- 4) C 2～8 アルキニレン基を表わし、

5 E 2 は

- 1) -O-基、
- 2) -S-基、または
- 3) -NR⁸-基 (基中、R⁸ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、

10 E 3 は

- 1) 単結合、または
- 2) C 1～8 アルキレン基を表わし、
n は 0 または 1 を表わし、

Cyc1

は飽和、一部飽和または不飽和の 5～7 員の炭素環を表わす。

15 ただし、

- (1) E¹ および E³ は同時に単結合を表わさないものとし、
- (2) A が
- 4) —— 基、
- 5) —— (C 1～8 アルキレン) - 基 (前記 C 1～8 アルキレン基の 1 個 20 の炭素原子は -S- 基、 -SO- 基、 -SO₂- 基、 -O- 基または -NR⁶- 基 (基中、R⁶ は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、または
- 6) —— (C 2～8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、 -SO- 基、 -SO₂- 基、 -O- 基または 25 -NR⁷- 基 (基中、R⁷ は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。))

から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、AはCyc1環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物、および

5 (3) 一般式(I)で示される化合物の製造方法に関する。

発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものが含まれる。分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体(光学異性体)も含まれる。

15 一般式(I)および(I')中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸によって表わされるC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、A、E¹、E³によって表わされるC1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれ

らの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、A、E¹によって表わされるC 2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

5 一般式 (I) および (I') 中、E¹によって表わされるC 2～8アルキニレン基とは、エニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、R¹およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子

10 およびヨウ素原子である。

一般式 (I) および (I') 中、Gによって表わされる炭素環基とは、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C 3～10の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノ

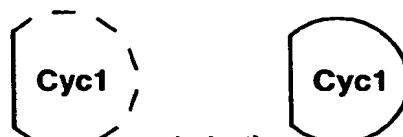
15 ナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ベンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン（ジヒドロインデン）、ペルヒドロインデン、ビシクロペタン、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタン（[2. 2. 1]ビシクロヘプタン）、ビシクロオクタノン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

一般式 (I) および (I') 中、Gによって表わされるヘテロ環基とは、1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄

25 原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、

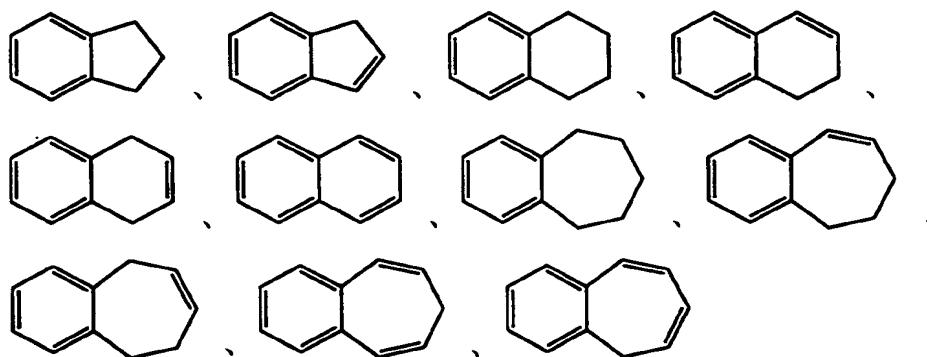
ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、チアゾリジノン、チアゾリジ

ンジオン、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

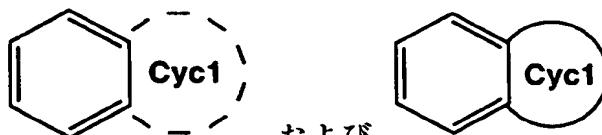


一般式 (I) および (I') 中、
- および によって表わさ
れる飽和、一部飽和または不飽和の 5 ~ 7 頭の炭素環とは、ベンゼン環と縮合
した以下に示す環を意味する。

5

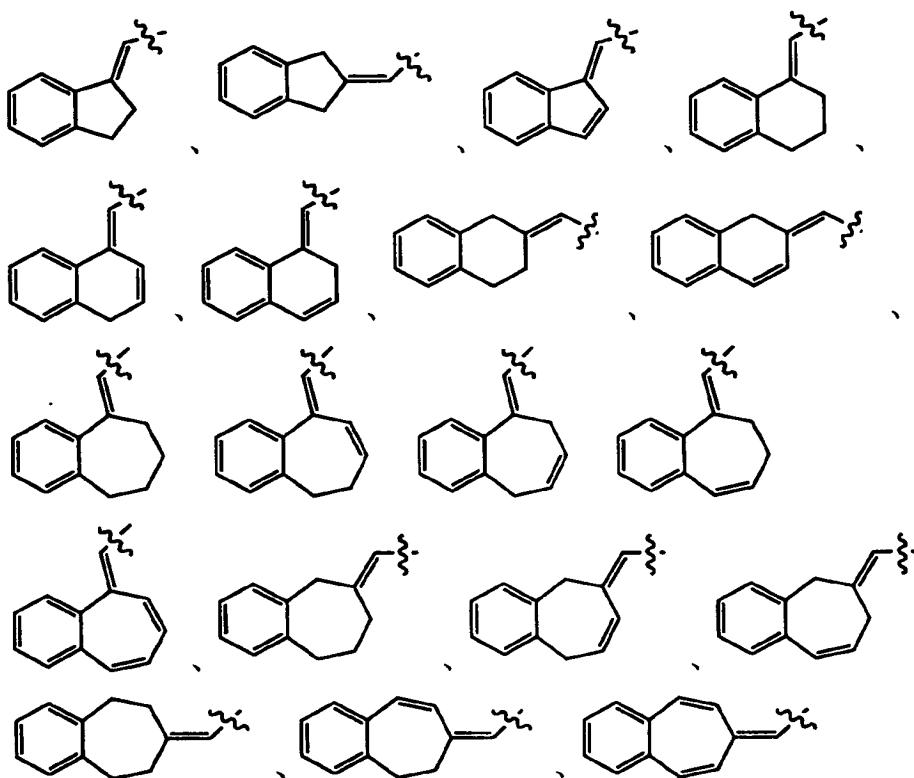


Aが 基、 (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基、
または (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基を表わす時、Aは



10

に、以下に示すように結合する。



一般式（I）で示される化合物のうち、Aとして好ましいのはC 3～7アルキレン基（前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、C 3～7アルケニレン基（前記C 3～7アルケニレンの1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁵-基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995
 1000
 1005
 1010
 1015
 1020
 1025
 1030
 1035
 1040
 1045
 1050
 1055
 1060
 1065
 1070
 1075
 1080
 1085
 1090
 1095
 1100
 1105
 1110
 1115
 1120
 1125
 1130
 1135
 1140
 1145
 1150
 1155
 1160
 1165
 1170
 1175
 1180
 1185
 1190
 1195
 1200
 1205
 1210
 1215
 1220
 1225
 1230
 1235
 1240
 1245
 1250
 1255
 1260
 1265
 1270
 1275
 1280
 1285
 1290
 1295
 1300
 1305
 1310
 1315
 1320
 1325
 1330
 1335
 1340
 1345
 1350
 1355
 1360
 1365
 1370
 1375
 1380
 1385
 1390
 1395
 1400
 1405
 1410
 1415
 1420
 1425
 1430
 1435
 1440
 1445
 1450
 1455
 1460
 1465
 1470
 1475
 1480
 1485
 1490
 1495
 1500
 1505
 1510
 1515
 1520
 1525
 1530
 1535
 1540
 1545
 1550
 1555
 1560
 1565
 1570
 1575
 1580
 1585
 1590
 1595
 1600
 1605
 1610
 1615
 1620
 1625
 1630
 1635
 1640
 1645
 1650
 1655
 1660
 1665
 1670
 1675
 1680
 1685
 1690
 1695
 1700
 1705
 1710
 1715
 1720
 1725
 1730
 1735
 1740
 1745
 1750
 1755
 1760
 1765
 1770
 1775
 1780
 1785
 1790
 1795
 1800
 1805
 1810
 1815
 1820
 1825
 1830
 1835
 1840
 1845
 1850
 1855
 1860
 1865
 1870
 1875
 1880
 1885
 1890
 1895
 1900
 1905
 1910
 1915
 1920
 1925
 1930
 1935
 1940
 1945
 1950
 1955
 1960
 1965
 1970
 1975
 1980
 1985
 1990
 1995
 2000
 2005
 2010
 2015
 2020
 2025
 2030
 2035
 2040
 2045
 2050
 2055
 2060
 2065
 2070
 2075
 2080
 2085
 2090
 2095
 2100
 2105
 2110
 2115
 2120
 2125
 2130
 2135
 2140
 2145
 2150
 2155
 2160
 2165
 2170
 2175
 2180
 2185
 2190
 2195
 2200
 2205
 2210
 2215
 2220
 2225
 2230
 2235
 2240
 2245
 2250
 2255
 2260
 2265
 2270
 2275
 2280
 2285
 2290
 2295
 2300
 2305
 2310
 2315
 2320
 2325
 2330
 2335
 2340
 2345
 2350
 2355
 2360
 2365
 2370
 2375
 2380
 2385
 2390
 2395
 2400
 2405
 2410
 2415
 2420
 2425
 2430
 2435
 2440
 2445
 2450
 2455
 2460
 2465
 2470
 2475
 2480
 2485
 2490
 2495
 2500
 2505
 2510
 2515
 2520
 2525
 2530
 2535
 2540
 2545
 2550
 2555
 2560
 2565
 2570
 2575
 2580
 2585
 2590
 2595
 2600
 2605
 2610
 2615
 2620
 2625
 2630
 2635
 2640
 2645
 2650
 2655
 2660
 2665
 2670
 2675
 2680
 2685
 2690
 2695
 2700
 2705
 2710
 2715
 2720
 2725
 2730
 2735
 2740
 2745
 2750
 2755
 2760
 2765
 2770
 2775
 2780
 2785
 2790
 2795
 2800
 2805
 2810
 2815
 2820
 2825
 2830
 2835
 2840
 2845
 2850
 2855
 2860
 2865
 2870
 2875
 2880
 2885
 2890
 2895
 2900
 2905
 2910
 2915
 2920
 2925
 2930
 2935
 2940
 2945
 2950
 2955
 2960
 2965
 2970
 2975
 2980
 2985
 2990
 2995
 3000
 3005
 3010
 3015
 3020
 3025
 3030
 3035
 3040
 3045
 3050
 3055
 3060
 3065
 3070
 3075
 3080
 3085
 3090
 3095
 3100
 3105
 3110
 3115
 3120
 3125
 3130
 3135
 3140
 3145
 3150
 3155
 3160
 3165
 3170
 3175
 3180
 3185
 3190
 3195
 3200
 3205
 3210
 3215
 3220
 3225
 3230
 3235
 3240
 3245
 3250
 3255
 3260
 3265
 3270
 3275
 3280
 3285
 3290
 3295
 3300
 3305
 3310
 3315
 3320
 3325
 3330
 3335
 3340
 3345
 3350
 3355
 3360
 3365
 3370
 3375
 3380
 3385
 3390
 3395
 3400
 3405
 3410
 3415
 3420
 3425
 3430
 3435
 3440
 3445
 3450
 3455
 3460
 3465
 3470
 3475
 3480
 3485
 3490
 3495
 3500
 3505
 3510
 3515
 3520
 3525
 3530
 3535
 3540
 3545
 3550
 3555
 3560
 3565
 3570
 3575
 3580
 3585
 3590
 3595
 3600
 3605
 3610
 3615
 3620
 3625
 3630
 3635
 3640
 3645
 3650
 3655
 3660
 3665
 3670
 3675
 3680
 3685
 3690
 3695
 3700
 3705
 3710
 3715
 3720
 3725
 3730
 3735
 3740
 3745
 3750
 3755
 3760
 3765
 3770
 3775
 3780
 3785
 3790
 3795
 3800
 3805
 3810
 3815
 3820
 3825
 3830
 3835
 3840
 3845
 3850
 3855
 3860
 3865
 3870
 3875
 3880
 3885
 3890
 3895
 3900
 3905
 3910
 3915
 3920
 3925
 3930
 3935
 3940
 3945
 3950
 3955
 3960
 3965
 3970
 3975
 3980
 3985
 3990
 3995
 4000
 4005
 4010
 4015
 4020
 4025
 4030
 4035
 4040
 4045
 4050
 4055
 4060
 4065
 4070
 4075
 4080
 4085
 4090
 4095
 4100
 4105
 4110
 4115
 4120
 4125
 4130
 4135
 4140
 4145
 4150
 4155
 4160
 4165
 4170
 4175
 4180
 4185
 4190
 4195
 4200
 4205
 4210
 4215
 4220
 4225
 4230
 4235
 4240
 4245
 4250
 4255
 4260
 4265
 4270
 4275
 4280
 4285
 4290
 4295
 4300
 4305
 4310
 4315
 4320
 4325
 4330
 4335
 4340
 4345
 4350
 4355
 4360
 4365
 4370
 4375
 4380
 4385
 4390
 4395
 4400
 4405
 4410
 4415
 4420
 4425
 4430
 4435
 4440
 4445
 4450
 4455
 4460
 4465
 4470
 4475
 4480
 4485
 4490
 4495
 4500
 4505
 4510
 4515
 4520
 4525
 4530
 4535
 4540
 4545
 4550
 4555
 4560
 4565
 4570
 4575
 4580
 4585
 4590
 4595
 4600
 4605
 4610
 4615
 4620
 4625
 4630
 4635
 4640
 4645
 4650
 4655
 4660
 4665
 4670
 4675
 4680
 4685
 4690
 4695
 4700
 4705
 4710
 4715
 4720
 4725
 4730
 4735
 4740
 4745
 4750
 4755
 4760
 4765
 4770
 4775
 4780
 4785
 4790
 4795
 4800
 4805
 4810
 4815
 4820
 4825
 4830
 4835
 4840
 4845
 4850
 4855
 4860
 4865
 4870
 4875
 4880
 4885
 4890
 4895
 4900
 4905
 4910
 4915
 4920
 4925
 4930
 4935
 4940
 4945
 4950
 4955
 4960
 4965
 4970
 4975
 4980
 4985
 4990
 4995
 5000
 5005
 5010
 5015
 5020
 5025
 5030
 5035
 5040
 5045
 5050
 5055
 5060
 5065
 5070
 5075
 5080
 5085
 5090
 5095
 5100
 5105
 5110
 5115
 5120
 5125
 5130
 5135
 5140
 5145
 5150
 5155
 5160
 5165
 5170
 5175
 5180
 5185
 5190
 5195
 5200
 5205
 5210
 5215
 5220
 5225
 5230
 5235
 5240
 5245
 5250
 5255
 5260
 5265
 5270
 5275
 5280
 5285
 5290
 5295
 5300
 5305
 5310
 5315
 5320
 5325
 5330
 5335
 5340
 5345
 5350
 5355
 5360
 5365
 5370
 5375
 5380
 5385
 5390
 5395
 5400
 5405
 5410
 5415
 5420
 5425
 5430
 5435
 5440
 5445
 5450
 5455
 5460
 5465
 5470
 5475
 5480
 5485
 5490
 5495
 5500
 5505
 5510
 5515
 5520
 5525
 5530
 5535
 5540
 5545
 5550
 5555
 5560
 5565
 5570
 5575
 5580
 5585
 5590
 5595
 5600
 5605
 5610
 5615
 5620
 5625
 5630
 5635
 5640
 5645
 5650
 5655
 5660
 5665
 5670
 5675
 5680
 5685
 5690
 5695
 5700
 5705
 5710
 5715
 5720
 5725
 5730
 5735
 5740
 5745
 5750
 5755
 5760
 5765
 5770
 5775
 5780
 5785
 5790
 5795
 5800
 5805
 5810
 5815
 5820
 5825
 5830
 5835
 5840
 5845
 5850
 5855
 5860
 5865
 5870
 5875
 5880
 5885
 5890
 5895
 5900
 5905
 5910
 5915
 5920
 5925
 5930
 5935
 5940
 5945
 5950
 5955
 5960
 5965
 5970
 5975
 5980
 5985
 5990
 5995
 6000
 6005
 6010
 6015
 6020
 6025
 6030
 6035
 6040
 6045
 6050
 6055
 6060
 6065
 6070
 6075
 6080
 6085
 6090
 6095
 6100
 6105
 6110
 6115
 6120
 6125
 6130
 6135
 6140
 6145
 6150
 6155
 6160
 6165
 6170
 6175
 6180
 6185
 6190
 6195
 6200
 6205
 6210
 6215
 6220
 6225
 6230
 6235
 6240
 6245
 6250
 6255
 6260
 6265
 6270
 6275
 6280
 6285
 6290
 6295
 6300
 6305
 6310
 6315
 6320
 6325
 6330
 6335
 6340
 6345
 6350
 6355
 6360
 6365
 6370
 6375
 6380
 6385
 6390
 6395
 6400
 6405
 6410
 6415
 6420
 6425
 6430
 6435
 6440
 6445
 6450
 6455
 6460
 6465
 6470
 6475
 6480
 6485
 6490
 6495
 6500
 6505
 6510
 6515
 6520
 6525
 6530
 6535
 6540
 6545
 6550
 6555
 6560
 6565
 6570
 6575
 6580
 6585
 6590
 6595
 6600
 6605
 6610
 6615
 6620
 6625
 6630
 6635
 6640
 6645
 6650
 6655
 6660
 6665
 6670
 6675
 6680
 6685
 6690
 6695
 6700
 6705
 6710
 6715
 6720
 6725
 6730
 6735
 6740
 6745
 6750
 6755
 6760
 6765
 6770
 6775
 6780
 6785
 6790
 6795
 6800
 6805
 6810
 6815
 6820
 6825
 6830
 6835
 6840
 6845
 6850
 6855
 6860
 6865
 6870
 6875
 6880
 6885
 6890
 6895
 6900
 6905
 6910
 6915
 6920
 6925
 6930
 6935
 6940
 6945
 6950
 6955
 6960
 6965
 6970
 6975
 6980
 6985
 6990
 6995
 7000
 7005
 701

素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^7-$ 基によって置き換えられている。)である。

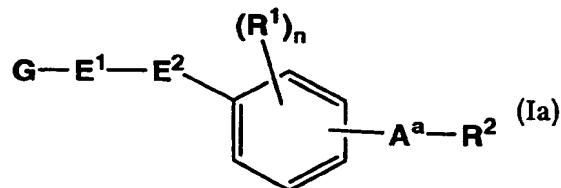
一般式(I)で示される化合物のうち、 R^2 として好ましいのは $-COOR^3$ 基である。

5 一般式(I)で示される化合物のうち、 E^1 として好ましいのはC1~8アルキレン基またはC2~8アルケニレン基であり、より好ましくはC1~8アルキレン基である。

一般式(I)で示される化合物のうち、 E^2 として好ましいのは $-O-$ 基または $-S-$ 基であり、より好ましいのは $-O-$ 基である。

10 一般式(I)で示される化合物のうち、 E^3 として好ましいのは単結合である。

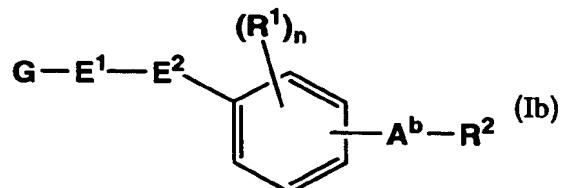
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(Ia)



15

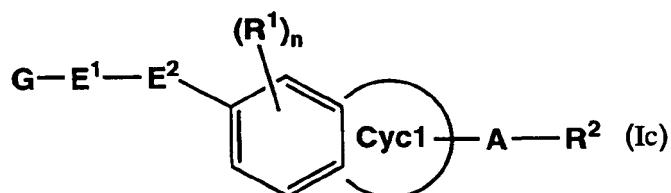
(式中、 A^a はC3~7アルキレン基またはC3~7アルケニレン基を表わし、
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式(Ib)



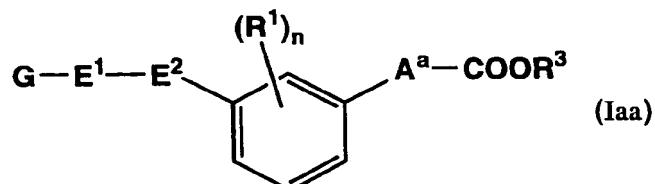
20

(式中、A^bはC 3～7アルキレン基(前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基から選択される基によって置き換えられている。)、またはC 3～7アルケニレン基(前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I c)



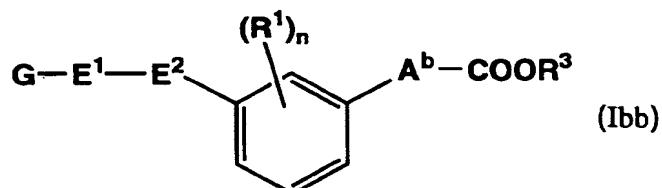
10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。
より、好ましい化合物として、一般式 (I a a)



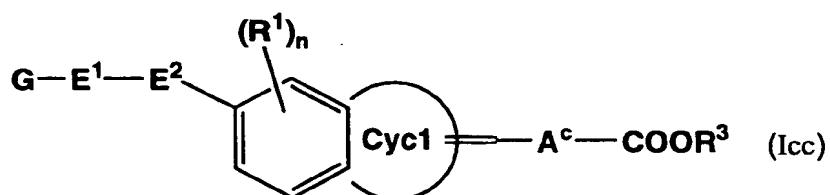
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
一般式 (I b b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I c c)

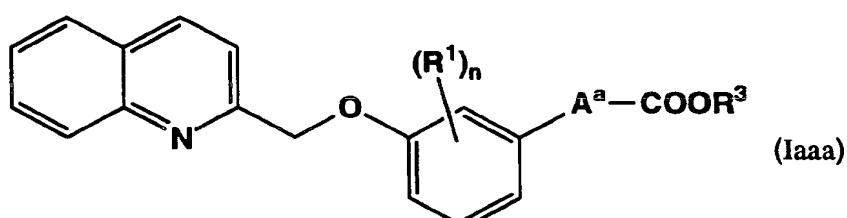
5



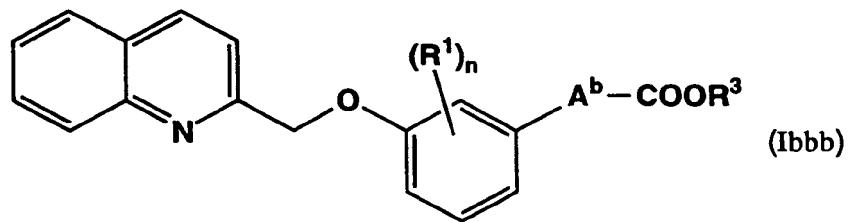
(式中、A^c は C 1 ~ 5 アルキレン基 (前記 C 1 ~ 5 アルキレン基の 1 個の炭素
原子は -S- 基、-SO- 基、-SO2- 基、-O- 基または -NR6- 基から
10 選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、その他の記号は前
記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸
付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

さらに好ましい化合物として、一般式 (I a a a)

15

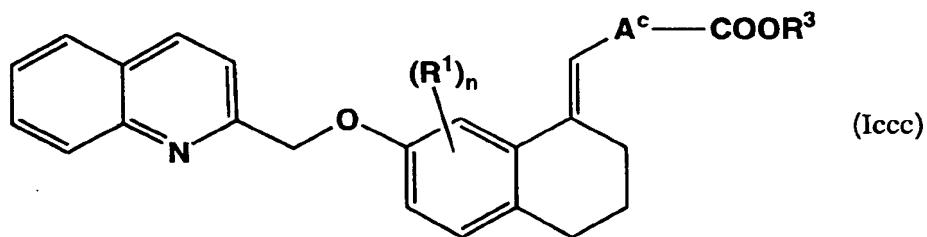


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I b b b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

5 一般式 (I c c c)

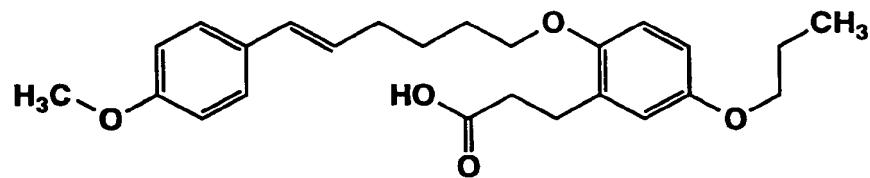


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それ

10 らの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

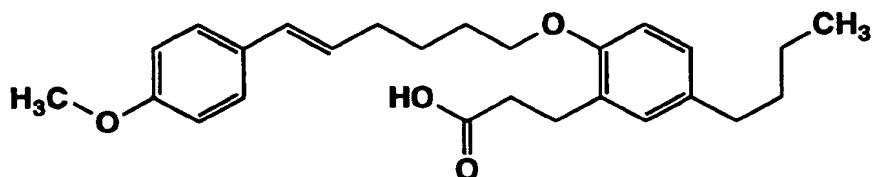
具体的な化合物としては、以下に示した 1 ~ 10 の化合物、表 1 ~ 表 13 の化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、および後記実施例に記載した化合物が挙げられる。

化合物 1 : 3 - (1 - ((5E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサ - 5
15 - エニル) オキシ - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロピオン酸 (特開
平 3-261752 号明細書、実施例 21 記載化合物)



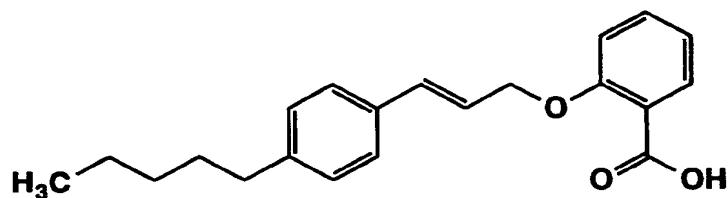
化合物 2 : 3 - (1 - ((5E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) ヘキサ - 5 - エニル) オキシ - 4 - プチルベンゼン - 2 - イル) プロピオン酸 (特開平 3 - 261752 号明細書、実施例 2 6 記載化合物)

5



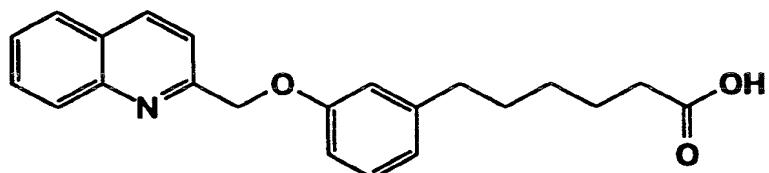
化合物 3 : 2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸 (特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物)

10



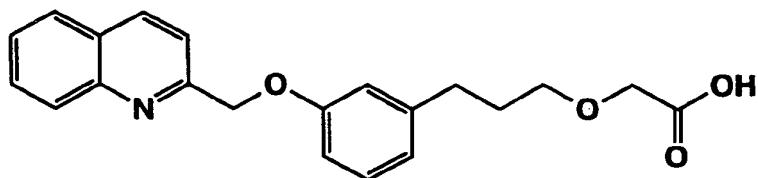
化合物 4 : 6 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 (後記実施例 3 において製造された化合物)

15



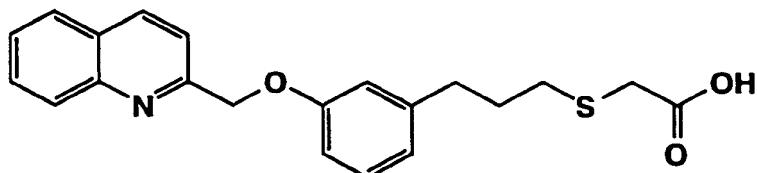
化合物 5 : 2 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロポキシ酢酸 (後記実施例 3 (17) において製造された化合物)

20

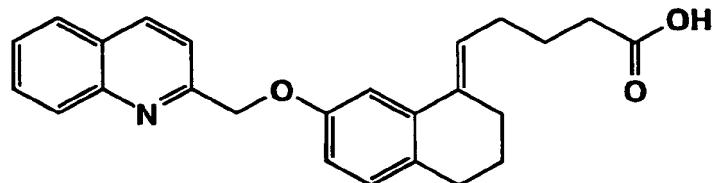


化合物 6 : 2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロ
ピルチオ) 酢酸 (後記実施例 3 (23) において製造された化合物)

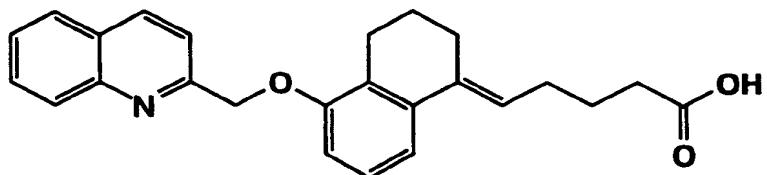
5



化合物 7 : (5E) - 5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2,
3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) ペンタン酸 (後記実施例 14 お
10 いて製造された化合物)

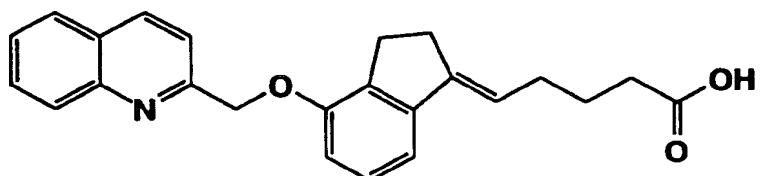


化合物 8 : (5E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2,
15 3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) ペンタン酸 (後記実施例 14 (1)
において製造された化合物)

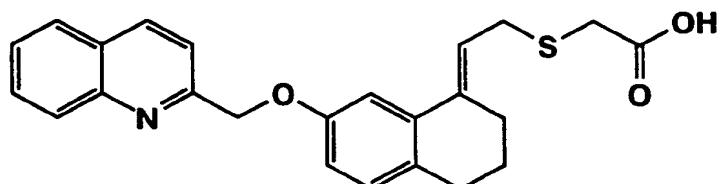


化合物 9：(5 E) - 5 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) 1 - インヂ
リデン) ペンタン酸 (後記実施例 14 (2) において製造された化合物)

5

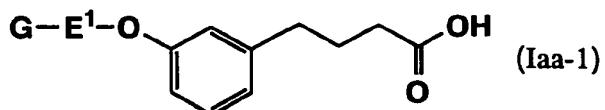


化合物 10：2 - ((2 E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) -
1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸 (後記
10 実施例 20 (3) において製造された化合物)



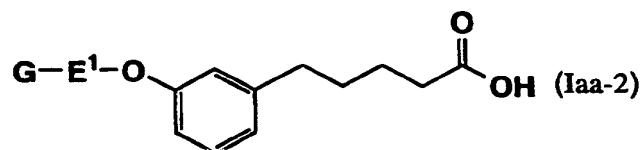
以下の表 1 ~ 表 13 中、Me はメチル基、i-Bu は i - プチル基、n-Bu
15 は n - プチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 2



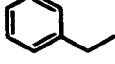
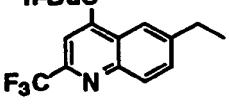
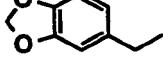
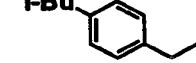
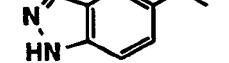
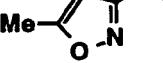
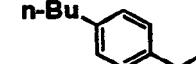
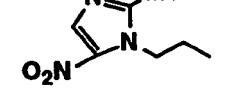
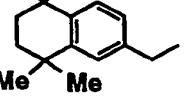
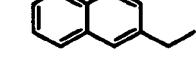
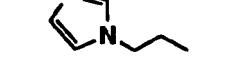
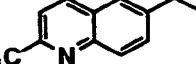
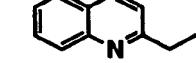
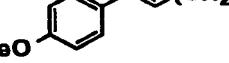
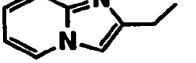
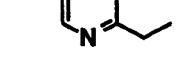
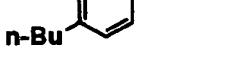
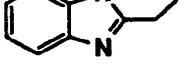
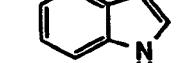
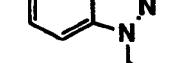
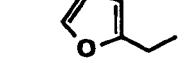
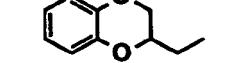
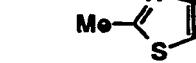
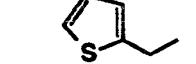
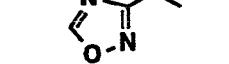
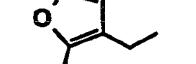
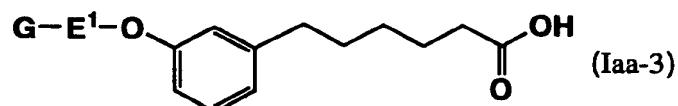
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 3



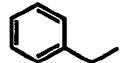
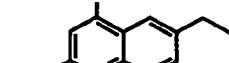
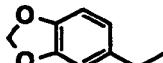
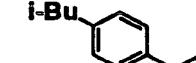
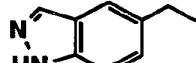
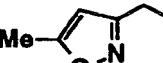
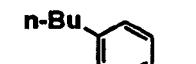
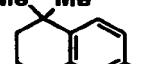
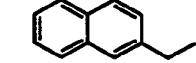
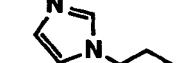
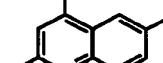
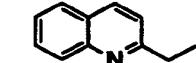
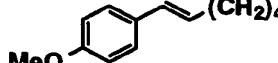
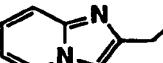
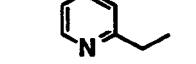
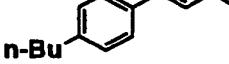
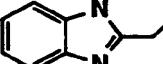
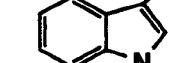
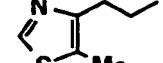
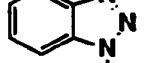
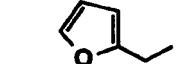
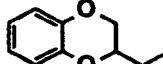
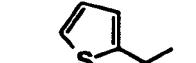
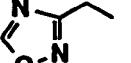
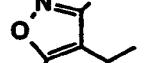
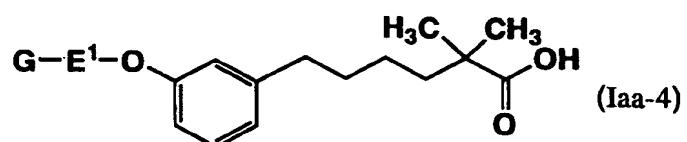
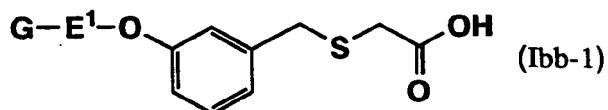
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 4



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 5



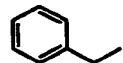
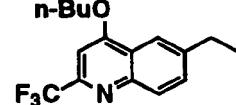
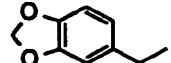
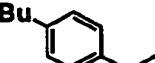
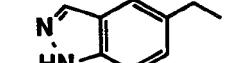
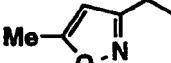
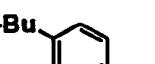
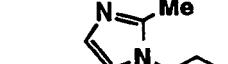
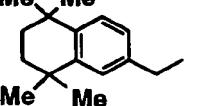
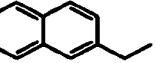
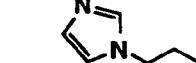
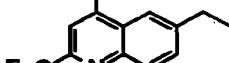
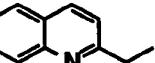
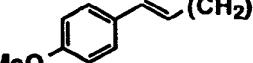
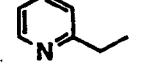
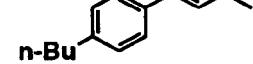
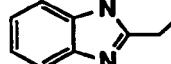
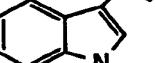
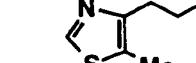
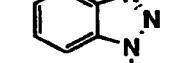
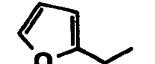
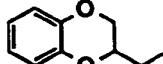
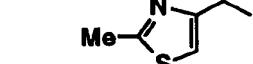
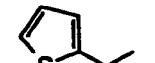
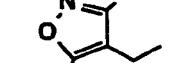
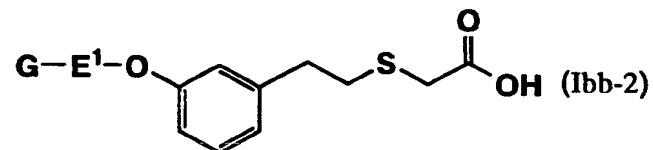
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 6



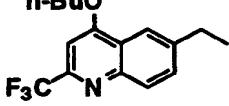
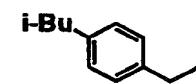
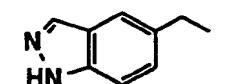
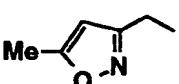
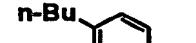
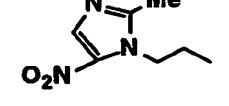
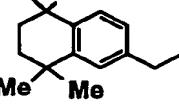
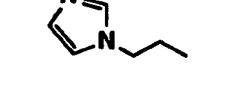
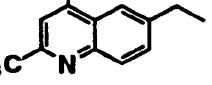
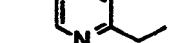
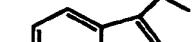
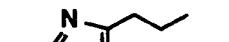
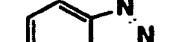
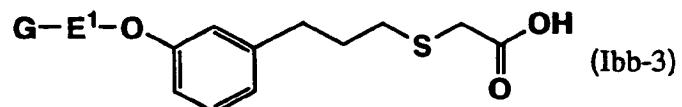
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 7



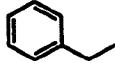
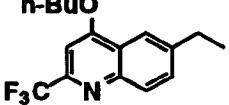
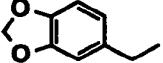
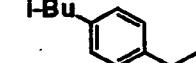
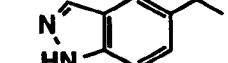
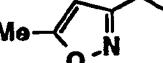
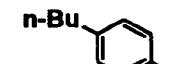
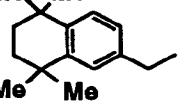
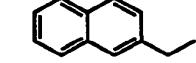
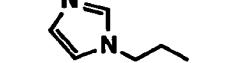
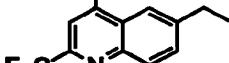
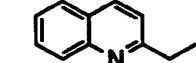
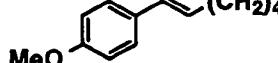
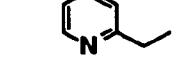
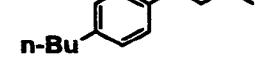
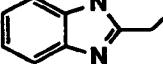
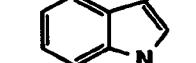
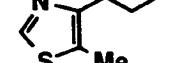
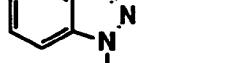
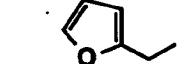
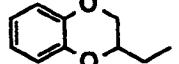
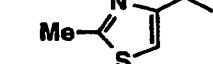
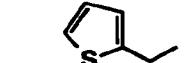
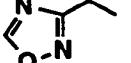
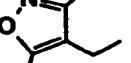
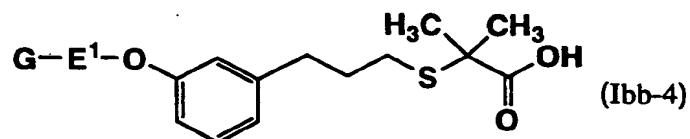
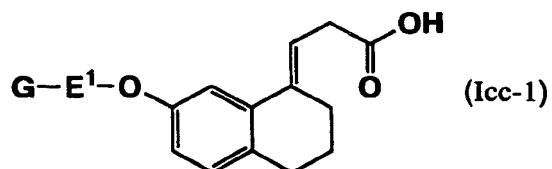
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 8



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 9



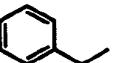
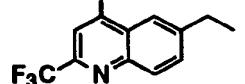
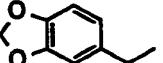
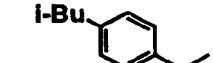
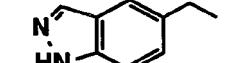
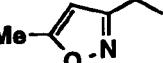
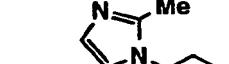
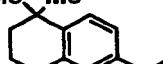
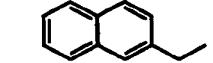
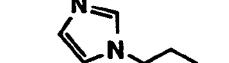
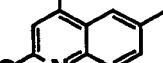
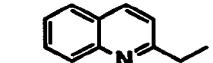
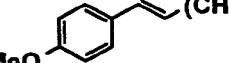
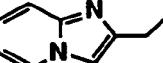
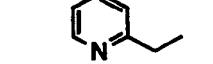
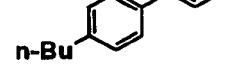
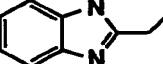
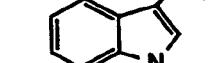
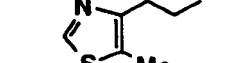
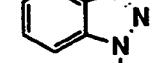
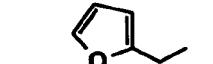
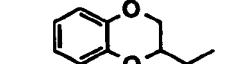
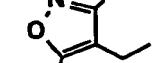
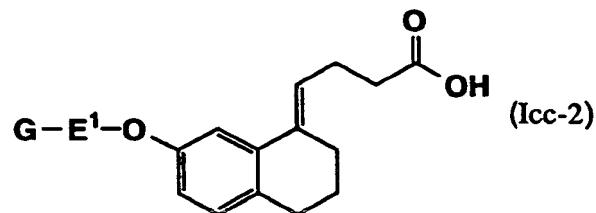
No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$	No.	$\text{G}-\text{E}^1-$
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表10



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 1 1

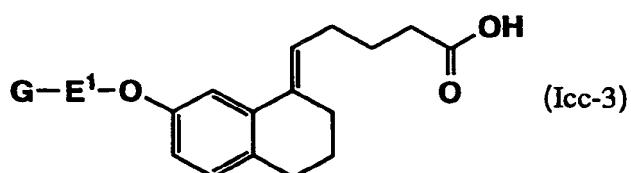
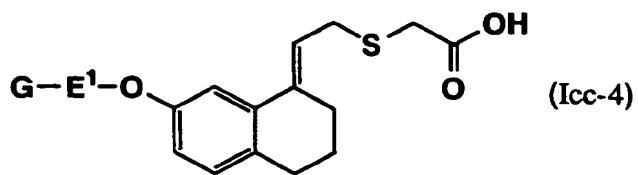
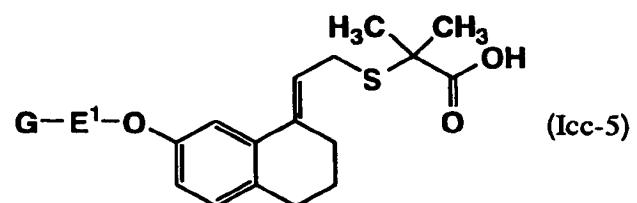


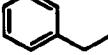
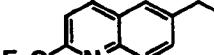
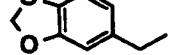
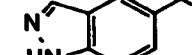
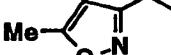
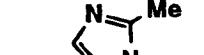
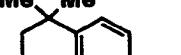
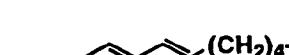
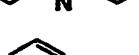
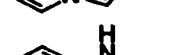
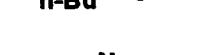
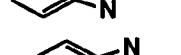
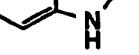
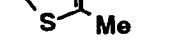
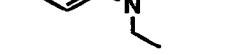
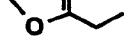
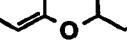
表 1 2



No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		17		26	
9		18		27	

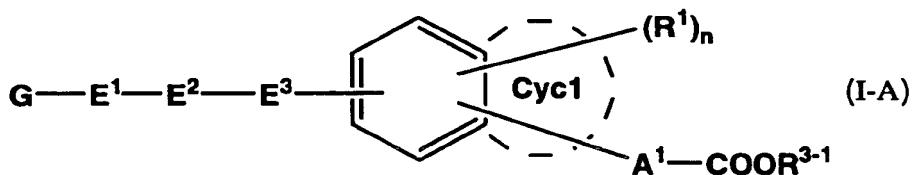
表 1 3



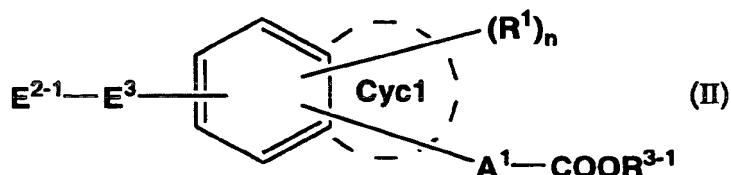
No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -	No.	G-E ¹ -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

[本発明化合物の製造方法]

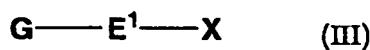
(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^2 基が $-COOR^{3-1}$ 基（基中、 R^{3-1} は C 1～4 アルキル基を表わす。）を表わし、A が単結合、C 1～8 アルキレン基、または C 2～8 アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)



(式中、 R^{3-1} は C 1～4 アルキル基を表わし、A 1 は単結合、C 1～8 アルキレン基（前記 C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^4-$ 基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または C 2～8 アルケニレン基（前記 C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^5-$ 基から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される本発明化合物は、一般式 (II)



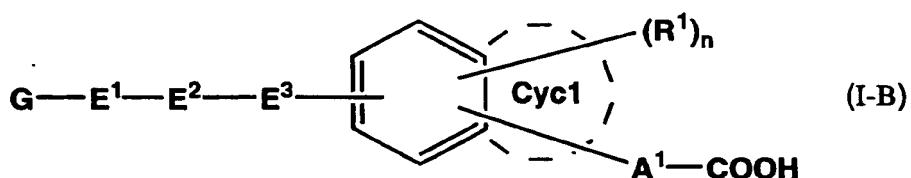
(式中、 E^{2-1} は $-SH$ 基、 $-OH$ 基、または $-NHR^8$ 基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式 (III)



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

5 この反応は、一般式(II)で示される化合物のE²⁻¹が-SH基または-OH基である場合には、不活性有機溶媒(テトロヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド(HMPA)等)中、塩基(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等)の存在下、0~80°Cで行なわれる。一般式(II)で示される化合物のE²⁻¹が-NH₂R⁶基である場合には、上記のような不活性有機溶媒中、または無溶媒で必要によりトリエチルアミン等の3級アミンの存在下、0~80°Cで行なわれる。

10 15 (b) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R²が-COOH基を表わし、Aが単結合、C_{1~8}アルキレン基、またはC_{2~8}アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式(I-B)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-A)で示される化合物を、エステルを酸に変換する反応(ケン化反応)に付すことにより製造することができる。

前記ケン化反応は公知であり、例えば、

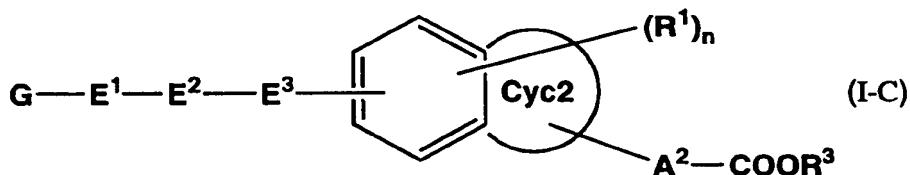
25 (1) 水と混和しうる有機溶媒(THF、ジオキサン、エタノール、メタノー

ル等) またはそれらの混合溶媒中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を用いるか、

5 (2) アルカノール (メタノール、エタノール等) 中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

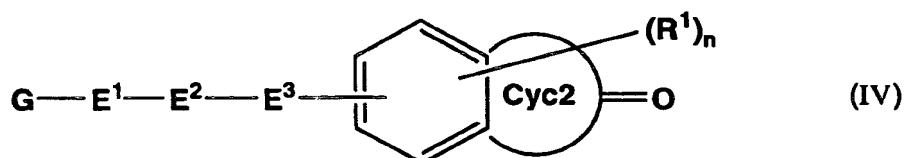
(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

10 A が --- 基、および $\text{---}(\text{C}1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$ 基を表わし、R² が COOR³ 基を表わし、Cyc1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



(式中、Cyc2 環は飽和または一部飽和の炭素環を表わし、

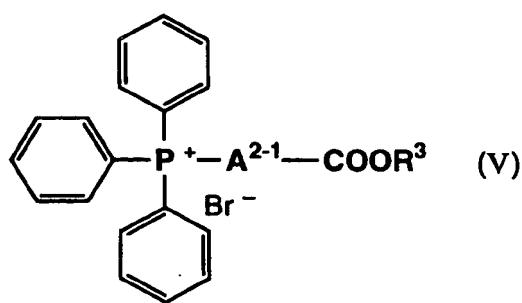
15 A² は --- 基、または $\text{---}(\text{C}1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IV)



20

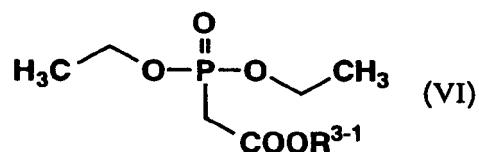
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と一般式 (V)



(式中、 A^{2-1} はC 2～8アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させるか、または一般式(VI)

5



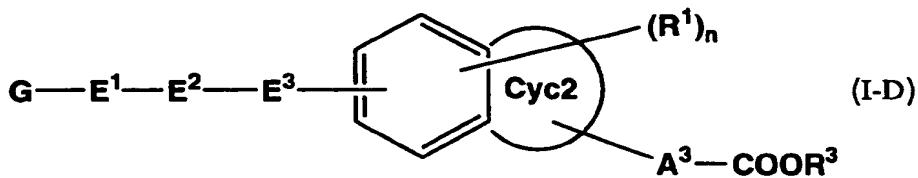
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

10 前記反応はウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンス (Horner-Emmons) 反応として公知であり、例えば、不活性溶媒 (エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブロキシド等) を用いて、0～80°Cで反応させることにより行なうことができる。また、必要に応じて

15 得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式(I-C)で示される化合物を製造することができる。

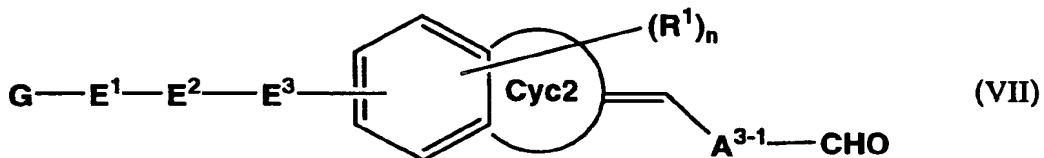
(d) 一般式(I)で示される化合物のうち、
 Aが \equiv (C 2～8アルケニレン) 一基を表わし、R²がCOOR³基を表わし、Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち

20 一般式(I-D)



(式中、A³は --- (C₂～8アルケニレン) 一基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VII)

5

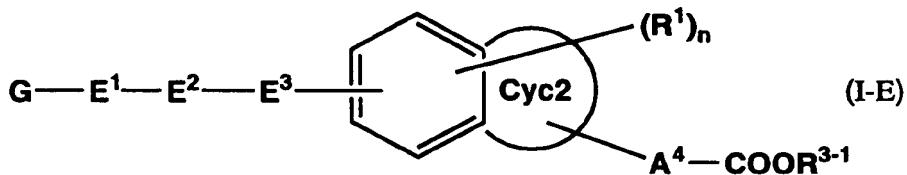


(式中、A³⁻¹は単結合またはC₁～6アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (V) で示される化合物または一般式 (VI) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は前記のウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンス (Horner-Emmons) 反応と同様にして行なうことができる。また、必要に応じて得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式 (I-D) で示される化合物を製造することができる。

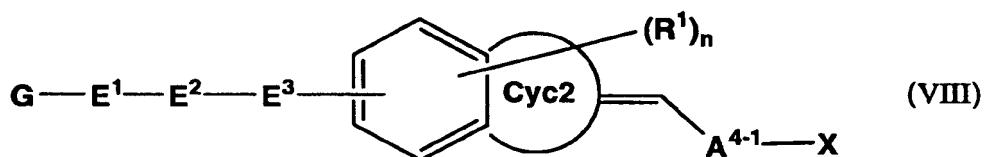
(e) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、
 Aが --- (C₁～8アルキレン) 一基 (基中、C₁～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-O-基または-NR⁶-基から選択される基によって置き換えられている。)、または
 20 --- (C₂～8アルケニレン) 一基 (基中、C₂～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-O-基または-NR⁷-基から選択される基によって置き換えられている。) を表わし、R²がCOOR³⁻¹基を表わし、

Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式
(I-E)



5

(式中、 A^4 は $=$ (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、-O- 基または -NR6- 基から選択される基によって置き換えられている。)、または
 $=$ (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1
10 個の炭素原子は -S- 基、-O- 基または -NR7- 基から選択される基によつて置き換えられている。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VIII)



15

(式中、 A^{4-1} は C 1 ~ 7 アルキレン基または C 2 ~ 7 アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (IX)



20

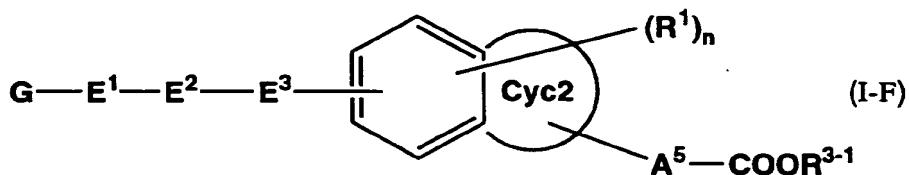
(式中、 A^{4-2} は -SH 基、-OH 基、または -NHR4 基を表わし、 A^{4-3} は C 1 ~ 7 アルキレン基または C 2 ~ 7 アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製

造することができる。

この反応は、前記の一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

(f) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、

5 Aが $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})-\text{基}$ (基中、C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{SO}-\text{基}$ 、または $-\text{SO}_2-\text{基}$ から選択される基によって置き換えられている。)、または
 $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})-\text{基}$ (基中、C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{SO}-\text{基}$ または $-\text{SO}_2-\text{基}$ から選択される基によって置き
10 換えられている。) を表わし、R²が COOR^{3-1} 基を表わし、Cyc1 環が
飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F)



15 (式中、A⁵は $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})-\text{基}$ (基中、C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{SO}-\text{基}$ 、または $-\text{SO}_2-\text{基}$ から選択される基によって置き換えられている。)、または

16 $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})-\text{基}$ (基中、C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-\text{SO}-\text{基}$ または $-\text{SO}_2-\text{基}$ から選択される基によって置き換えられている。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (I-E) で示される化合物の A⁴ 基中に $-\text{S}-\text{基}$ が存在する化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、

25 t-ブチルアルコール等) 中、1 当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナト

リウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸（m-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等）の存在下、数分間、-78～0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸（m-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等）の存在下、数時間、-78～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。

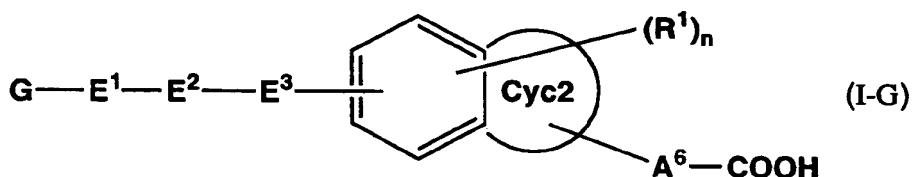
10 (g) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、

Aが $\text{---}(\text{C }1\sim 8\text{ アルキレン})\text{---}$ 基（基中、C 1～8 アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR₆-基から選択される基によって置き換えられている。）、または

$\text{---}(\text{C }2\sim 8\text{ アルケニレン})\text{---}$ 基（基中、C 2～8 アルケニレン基の1

15 個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR₇-基から選択される基によって置き換えられている。）を表わし、R₂がCOOH基を表わし、Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)

20



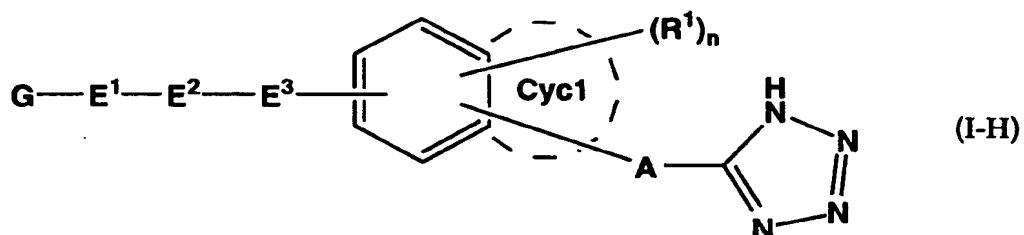
(式中、A⁶は $\text{---}(\text{C }1\sim 8\text{ アルキレン})\text{---}$ 基（基中、C 1～8 アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR₆-基から選択される基によって置き換えられている。）、または
25 $\text{---}(\text{C }2\sim 8\text{ アルケニレン})\text{---}$ 基（基中、C 2～8 アルケニレン基の1

個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^7-$ 基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-E)で示される化合物または一般式(I-F)で示される化合物を、エ5ステルを酸に変換する反応(ケン化反応)に付すことにより製造することができる。

この反応は前記ケン化反応と同様の方法で行なうことができる。

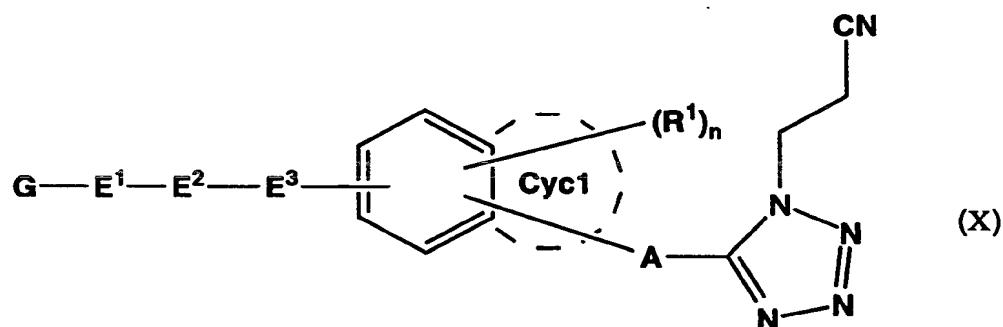
(h) 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 R^2 が1H-テトラゾール-5-イル基である化合物、すなわち、一般式(I-H)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(X)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリで処理することにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば、水と混和しうる不活性有機溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン等）中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

5 一般式（II）で示される化合物は公知化合物であるか、公知の方法、または特開昭60-142936号および特開平3-261752号明細書記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

例えば、一般式（II）で示される化合物は、以下の反応工程式1から反応工程式6によって示される方法で製造することができる。

10 一般式（IV）、（VII）および（VIII）で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法により製造することができ、例えば、反応工程式7によって示される方法で製造することができる。

一般式（X）で示される化合物も、公知の方法または以下の反応工程式8によって示される方法により製造することができる。

15 各反応工程式中の略語は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

E²⁻²は保護された-SH基、-OH基、または-NHR⁶基を表わし、

pは1～6を表わし、qは0～5を表わすが、p+qは6以下であり、

J¹は-S-基、-O-基、または-NR⁶-基を表わし、

20 J²は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基、または-NR⁶-基を表わし、

A¹⁻¹はC1～6アルキレン基、またはC2～6アルケニレン基を表わし、

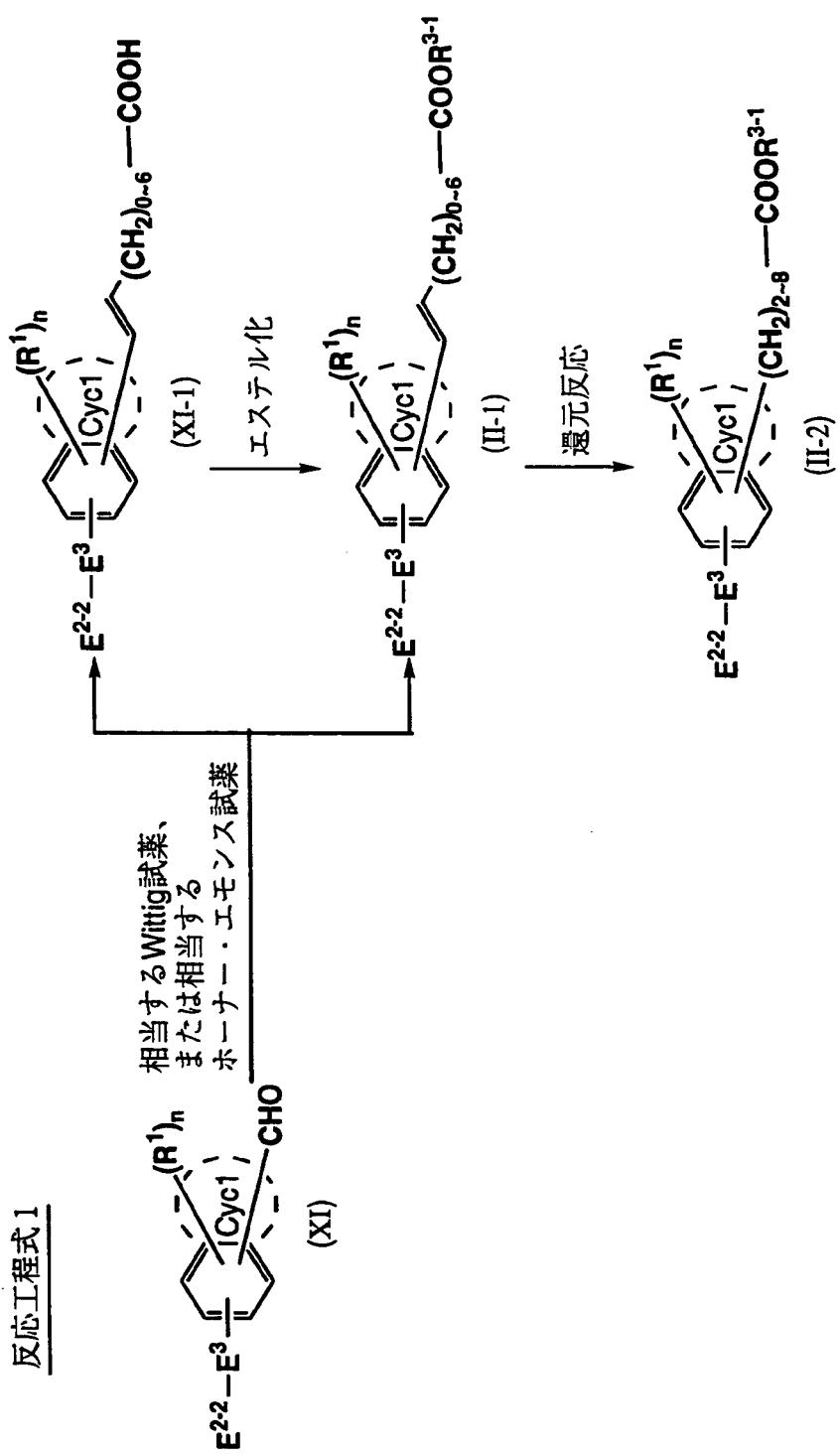
R⁹は-SH基、-OH基、または-NHR⁶基を表わし、

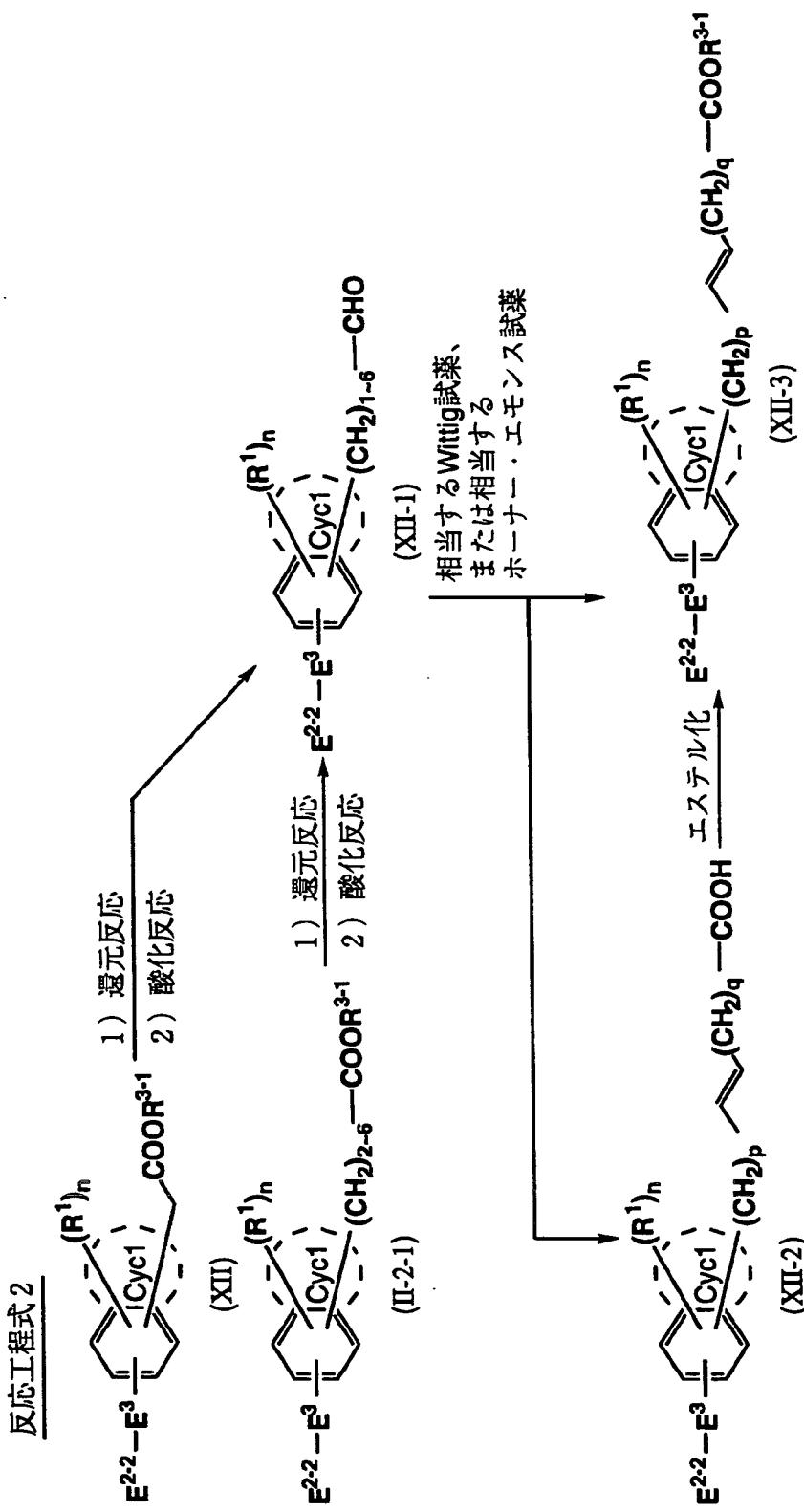
A¹⁻²はC1～7アルキレン基、またはC2～7アルケニレン基を表わし、

25 rは0～3を表わし、sは1～3を表わすが、r+sは3以下である。

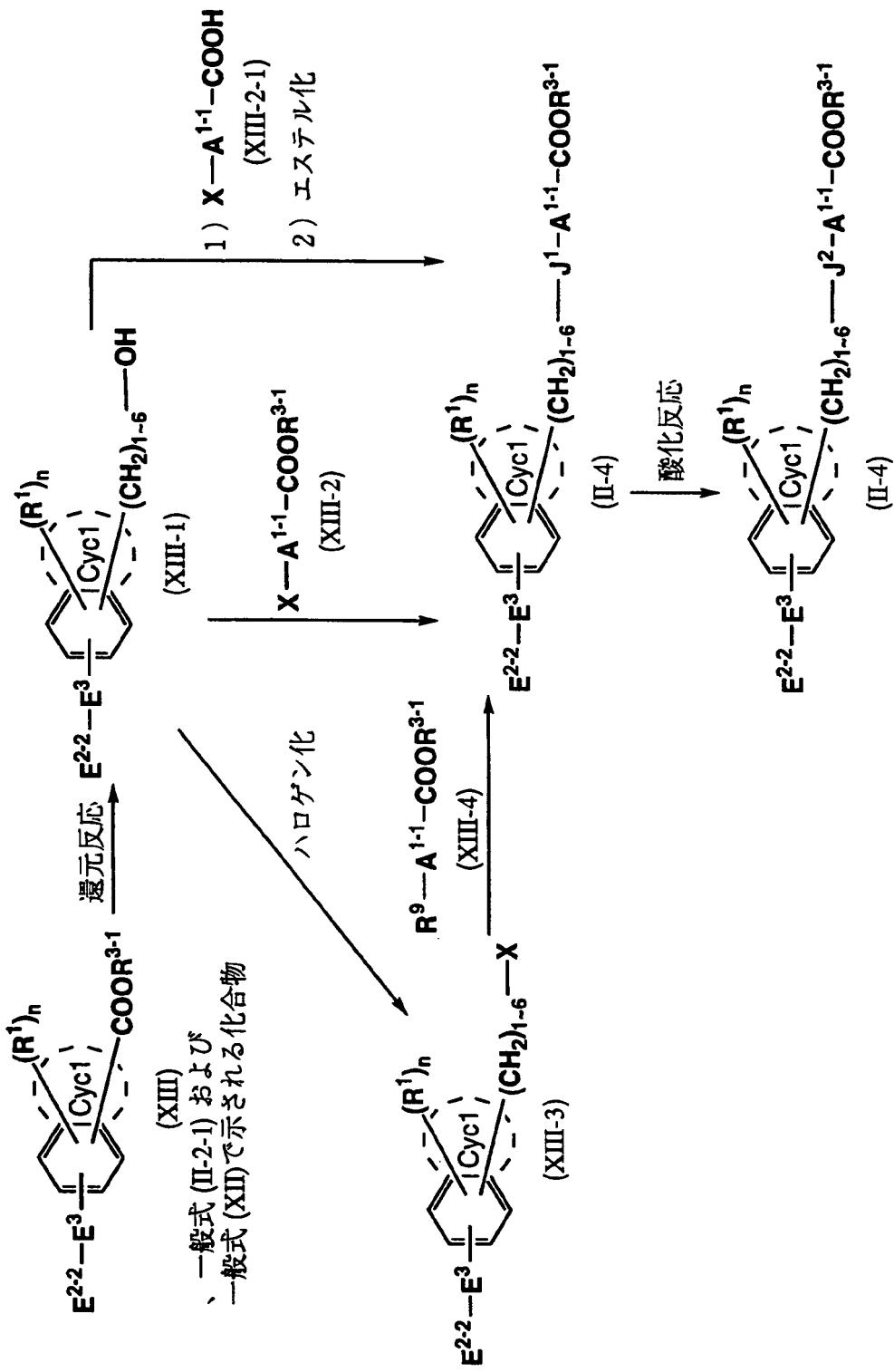
一般式（II-4）および（II-4-1）において、(CH₂)₁₋₆およびA¹⁻¹によって表わされる炭素数の合計は7以下である。

一般式 (II-6) および (II-4-1) において、 $(CH_2)_r$ 、 $(CH_2)_s$ および A^3 によって表わされる炭素数の合計は 5 以下である。
TMSN₃ はトリメチルシリルアジドを表わし、EDC·HC1 は 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩を表わし、
5 Et₃N はトリエチルアミンを表わし、HOBt は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わす。

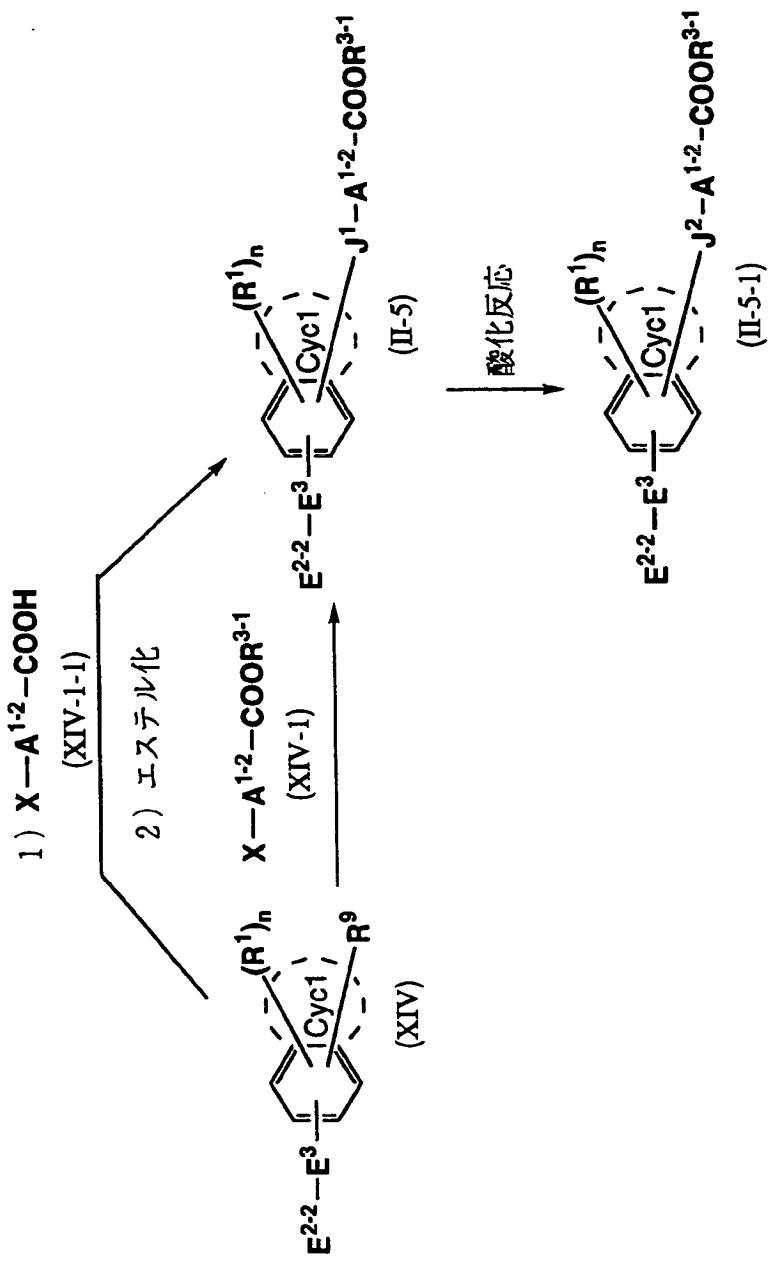


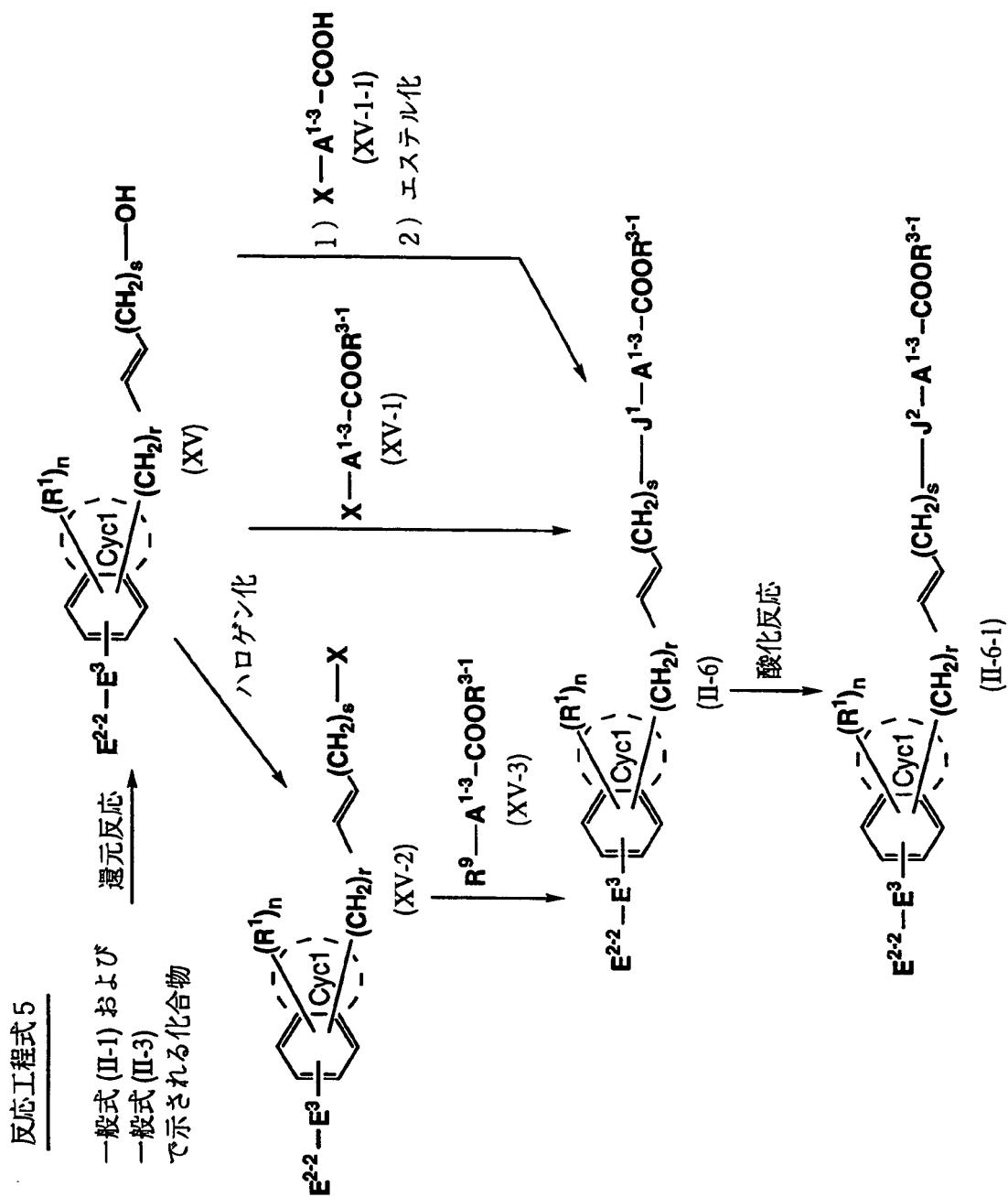


反応工程式3

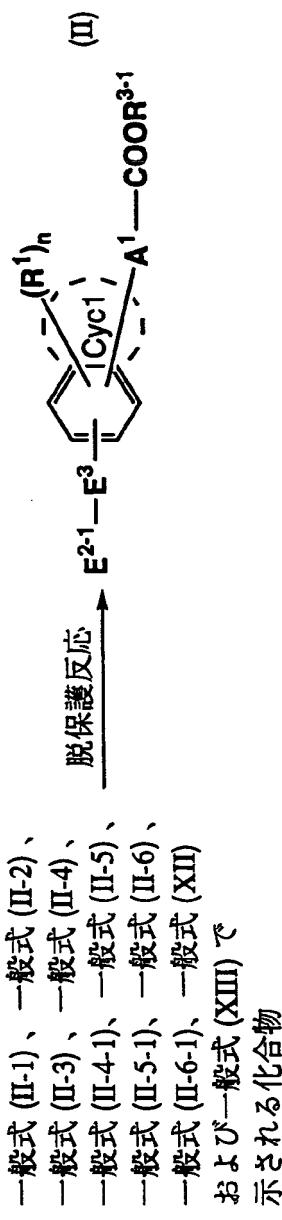


反応工程式4

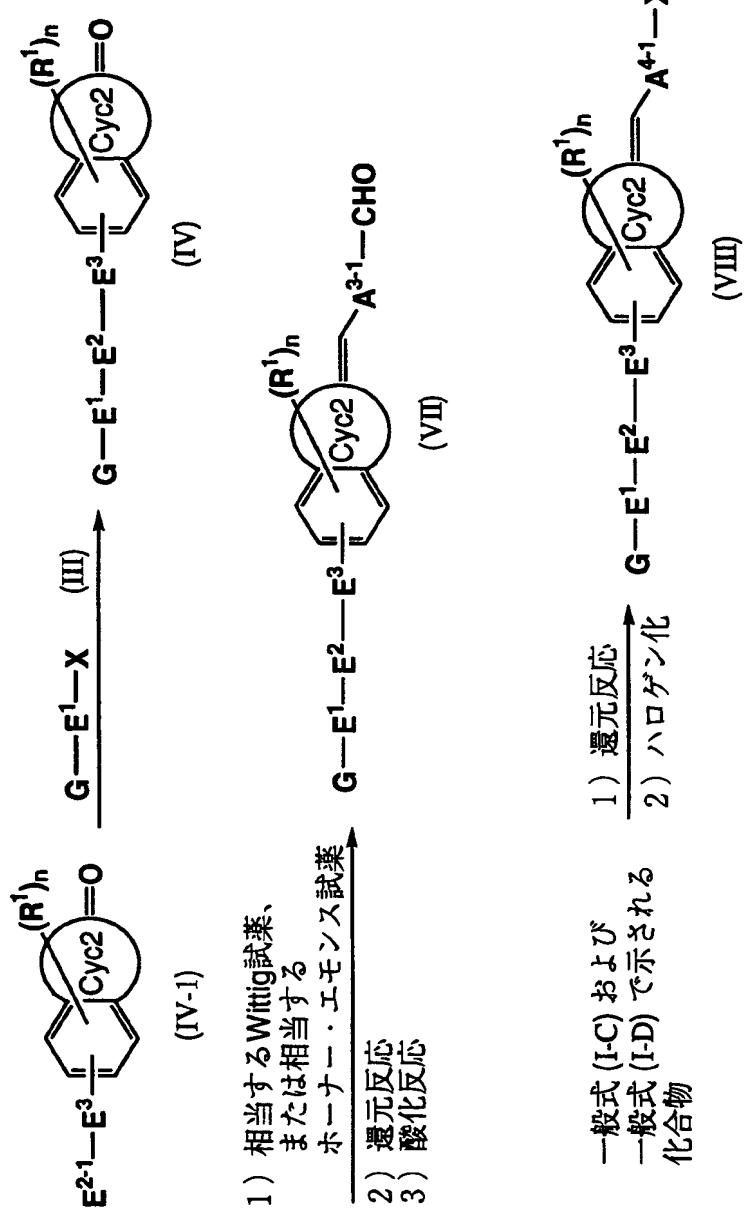




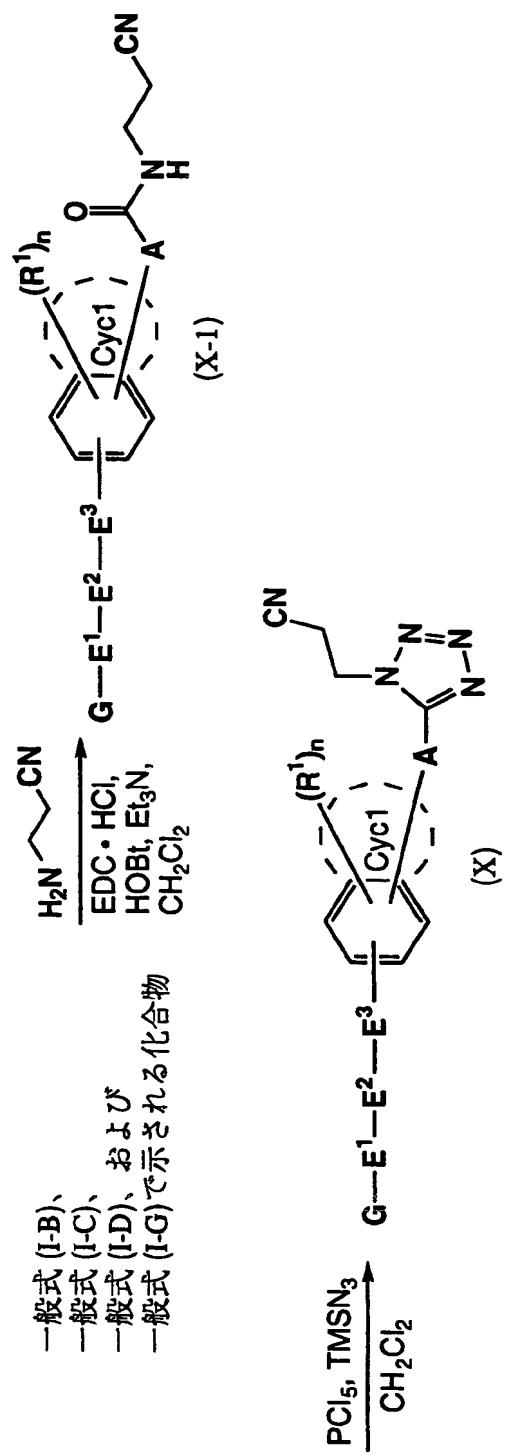
反应工程式 6



反応工程式 7



反应工程式 8



一般式 (III) 、一般式 (V) 、一般式 (VI) 、一般式 (IX) 、一般式 (XI) 、一般式 (XII) 、一般式 (XIII) 、一般式 (XIV) および一般式 (IV-1) で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

5 各反応工程式中の反応は全て公知の方法により行なうことができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた10 高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、25 フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法によ

り水和物に変換されることもある。

[薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が P P A R 受容体制御活性を有すること 5 とは以下の実験で証明された。

P P A R α アゴニスト活性および P P A R γ アゴニスト活性の測定

1) ヒト P P A R α または γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-Hybrid リド、または Two-Hybrid リッドシステムで常法となっている手法を活用した。 10

チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK β (クロントック社、カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の 15 基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 × UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

20

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG)x4 AGCT-3'

酵母 Gal4 蛋白のDNA結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト P 25 P A R α または γ 受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名、東洋インキ社、カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして

プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

Gα14蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域をコードするDNAがフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV40 T-antigen由来の核移行シグナル、Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala (配列番号3)と翻訳停止コドンを順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR α または γ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)参照) に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

ヒトPPAR α リガンド結合領域: Ser 167-Tyr 468

ヒトPPAR γ リガンド結合領域: Ser 176-Tyr 478

(ヒトPPAR γ 1受容体、ヒトPPAR γ 2受容体ではSer 204-Tyr 506に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を欠失したGα14蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。

2) ヒト P P A R α または γ 受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルペッコ改変イーグル培地 (D M E M) に牛胎児血清 (G I B C O B R L 社, カタログ No. 26140-061) を終濃度 1 0 % になるように添加し、さらに終濃度 5 0 U / m l のペニシリン G と 5 0 μ g / m l の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5 % 炭酸ガス中、3 7 ℃ で培養した。

レポーター遺伝子、G a l 4 - P P A R 発現ベクターの両 D N A を宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 1 0 c m dish に 2 \times 1 0 6 cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同 10 培地 1 0 m l を加えた。レポーター遺伝子 1 0 μ g、G a l 4 - P P A R 発現ベクター 0.5 μ g と LipofectAMINE (商品名, G I B C O B R L 社, カタログ No. 18324-012) 5 0 μ l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。3 7 ℃ で培養を 5 ~ 6 時間続け、1 0 m l の透析牛胎児血清 (G I B C O B R L 社, カタログ No. 26300-061) 2 0 % を含む培地を加えた。3 7 ℃ で一晩培養した後、細胞をトリ 15 プシン処理によって分散させ、8000 cells / 1 0 0 m l D M E M - 1 0 % 透析血清 / well の細胞密度で 9 6 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の D M E M - 1 0 % 透析血清溶液 1 0 0 μ l を添加した。3 7 ℃ で 4 2 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

20 なお、本実験で、P P A R α に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン (Eur. J. Biochem. 233 : 242-247 (1996); Genes & Development 10 : 974-984 (1996) 参照) 1 0 μ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物 1 0 μ M 添加時の相対活性を表 1 4 に示した。さらに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、 25 また、用量依存性の有無を確認した。

表 1 4

化合物番号	陽性対照化合物（カルバ サイクリン）の活性を1 とした場合の相対活性
実施例 3	3. 0
実施例 3 (12)	2. 5
実施例 4	0. 5
実施例 8	1. 0
実施例 13	1. 5
実施例 3 (23)	5. 0
実施例 14	6. 8
実施例 20 (3)	7. 5

また、陽性対照化合物カルバサイクリン $10 \mu M$ 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの、実施例 26 (120) および実施例 26 (132) で製造した化合物 $30 \mu M$ 添加時の相対活性は、それぞれ、6.0 および 2.8 であった。

また、PPAR γ に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖降下剤として上市されている、陽性対照化合物トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995)、Endocrinology, 137, 4189 (1996) および J. Med. Chem., 39, 665 (1996) 参照) $10 \mu M$ 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたとき、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、実施例 4 で製造された化合物が 0.2 の活性を示した。

血糖および血中脂質の低下作用

雄性 KKAY/Ta マウス（1群7匹）を7週齢（体重35～40g）で入荷後、約1週間の予備飼育と3日間の粉末飼料での馴化飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日（0日）、体重、血糖値および血中脂質（TG（トリグリセリド）値）に基づく群分けを行ない、翌日より8日間、本発明化合物を0.1%（w/w）含む飼料、もしくは粉末飼料そのもので飼育した。飼育6日目、および飼育を終了した9日目の13:00に採血を行ない、血糖値、血中脂質（TG値）を測定した。結果を表15および表16に示す。なお、摂餌量はコントロール群（粉末飼料のみ）、本発明化合物群（0.1%本発明化合物を含む粉末飼料）両者で有意な違いは認められなかった。

10

表15

	血糖値 (mg/dl)		
	0日	6日	9日
コントロール	440.7±102.7	442.6±108.3	518.8±48.6
実施例3（23）で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	431.4±76.4	309.4±99.5*	324.5±26.6**

** : p<0.01 vs コントロール（1群7匹）
* : p<0.05 vs コントロール（1群7匹）

表16

	TG (mg/dl)		
	0日	6日	9日
コントロール	436.1±97.5	367.6±64.1	272.3±48.2
実施例3（23）で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	429.2±80.6	248.8±64.7**	260.6±71.2

** : p<0.01 vs コントロール（1群7匹）
* : p<0.05 vs コントロール（1群7匹）

SDラットを用いた血中脂質の低下作用

雄性 Sprague-Dawley (SD) ラット (8匹) を 5~6 週齢 (体重 140~160 g) で入荷後、約 1 週間の予備飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日 (0日)、体重および血中脂質 (トリグリセライド値) に基づく群分けを行ない、翌日より 3 日間連続で本発明化合物を 1 日 1 回、経口投与 (100 mg/kg/day) を行ない、最終投与後 (3日目)、採血し、血中脂質 (遊離脂肪酸 (FFA)、トリグリセライド (TG)) を測定した。結果を表 17 および表 18 に示す。

10

表 17
TG (mg/dl)

	0 日	3 日
コントロール	126±12	150±16
実施例 13 で 製造した化合物	124±12	76±7**
実施例 8 で 製造した化合物	126±12	100±13*

** : p<0.01 vs コントロール (1群8匹)

* : p<0.05 vs コントロール (1群8匹)

表 18

FFA (μEq/ml)

	0 日	3 日
コントロール	529±32	653±41
実施例 13 で 製造した化合物	504±44	383±28**
実施例 8 で 製造した化合物	513±50	473±44*

** : p<0.01 vs コントロール (1群8匹)

* : p<0.05 vs コントロール (1群8匹)

産業上の利用の可能性

5 [効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、PPAR受容体を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および/または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび/またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は特にPPAR α アゴニスト作用を有しているため、脂質低下剤、血糖降下剤、糖尿病、肥満、高脂血症等の予防および/または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび/またはVLDLコレステロールの減少剤、シンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

5

[医薬品への適用]

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1000 m g の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1 m g から 100 m g の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与
15 される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固体剤、内服用液
20 剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固体剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固体剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、

溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固体の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固体剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有してもよい。スプレー

剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

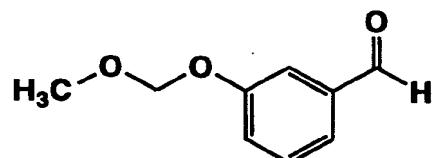
5 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示して
10 いる。

参考例 1

3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド



15

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (106 mg) を塩化メチレン (4.3 ml) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (0.36 ml) およびメトキシメチルクロリド (80 ml) を加え、90 分攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。

20 抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 11 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (131 mg) を得た。

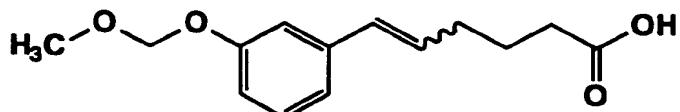
TLC: R_f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 9.98 (1H, s), 7.41-7.56 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 5.24 (2H, s), 3.50 (3H, s)。

参考例 2

(5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸

5

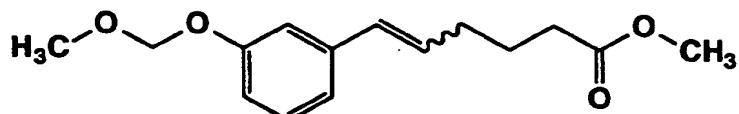


乾燥させた(4 - カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムプロミド(95.0 g、Wittig 試薬)をテトラヒドロフラン(250 mL)に溶解し、氷冷下、t - ブトキシカリウム(48.1 g)を加え、室温で1時間攪拌した。参考例1で製造した化合物(23.7 g)をトルエンで共沸した後に、反応混合溶液に滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物はそのまま次の反応に用いた。

TLC: R_f 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 15 NMR ($CDCl_3$): δ 7.17-7.30 (1H, m), 6.85-7.02 (3H, m), 6.34-6.46 (1H, m), 6.08-6.24 (0.5H, m, E-isomer), 5.56-5.71 (0.5H, m, Z-isomer), 5.19 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.22-2.46 (4H, m), 1.72-1.91 (2H, m)。

参考例 3

20 (5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



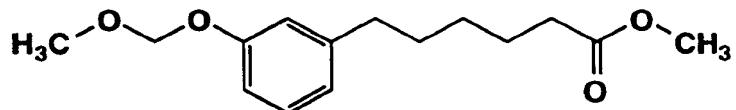
参考例 2 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (224 mL) 溶液に、炭酸カリウム (48.4 g) およびヨウ化メチル (18.9 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物 5 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 15 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (37.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.77 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR ($CDCl_3$) : δ 7.16-7.28 (1H, m), 6.85-7.04 (4H, m), 6.40 (1H, m), 6.17 (0.5H, ddd, J =16.0, 6.7, 6.7Hz, E-isomer), 5.64 (0.5H, ddd, J =11.6, 7.3, 7.3Hz, Z-isomer), 5.18 (2H, s), 3.66 (3H, s, E,Z-mix), 3.49 (3H, s), 2.19-2.43 (4H, m), 1.80-1.89 (2H, m)。

参考例 4

6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

15

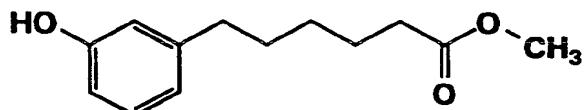


参考例 3 で製造した化合物 (37.11 g) をメタノール (300 mL) に溶解した後、アルゴンガス置換を行なった。反応液に 5% パラジウム炭素 (3 g) を加え、20 水素ガスで置換し、一晩攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物は、そのまま次の反応に用いた。

TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;
 NMR ($CDCl_3$) : δ 7.19 (1H, dd, J =9.0, 7.2Hz), 6.80-6.89 (3H, m), 5.17 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.49 (3H, s), 2.59 (2H, t, J =7.4Hz), 2.31 (2H, t, J =7.7Hz), 1.56-1.74 (4H, m), 1.23-1.43 (2H, m)。

参考例 5

6-(3-ヒドロキシフェニル)ヘキサン酸・メチルエステル



5

参考例 4 で製造した化合物のメタノール (250 ml) 溶液に、4 N 塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (250 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。水流アスピレーターで反応混合溶液中の塩化水素を除去した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (31.68 g) を得た。

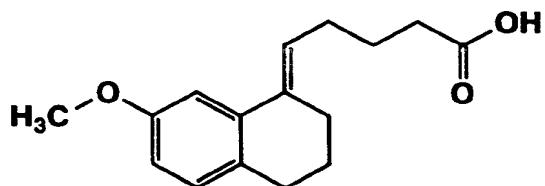
TLC: R_f 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.10-7.18 (1H, m), 6.63-6.75 (3H, m), 5.03 (1H, brs), 3.67 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.6Hz), 2.31 (2H, t, J=7.6Hz), 1.42-1.72 (4H, m), 1.26-1.40 (2H, m)。

15

参考例 6

(5E)-5-(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチリデン)ペンタン酸



20

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロミド (15.09 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、氷冷下、カリウム t-ブトキシド (7.64

g) を加えて室温まで昇温し、1時間搅拌した。反応混合溶液に7-メトキシ-1-テトラロン(5.0 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を加えて、室温で5時間搅拌し、50°Cで一晩搅拌した。反応混合溶液を室温まで冷却し、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→3:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(5.60 g)を得た。

TLC: Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

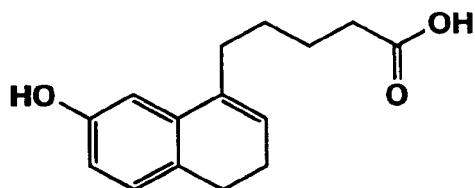
NMR (CDCl₃): δ 7.08 (1H, d, J=2.6Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.72 (1H, dd,

10 J=8.4, 2.6Hz), 5.95 (1H, tt, J=7.3, 1.8Hz), 3.81 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0Hz), 2.21-2.49 (6H, m), 1.73-1.89 (4H, m)。

参考例 7

5-(7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸

15



参考例6で製造した化合物(1.77 g)およびピリジン塩酸塩(7.8 g)を180°Cで2.5時間搅拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(1.56 g)を得た。

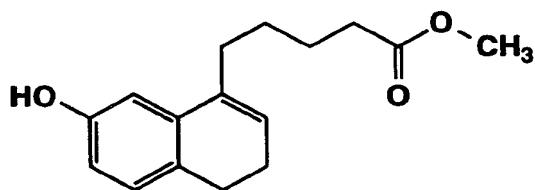
TLC: Rf 0.16 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

25 NMR (CDCl₃+d₆-DMSO): δ 6.88 (1H, d, J=8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.56

(1H, dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$), 5.77 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 2.56 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.07-2.38 (6H, m), 1.43-1.76 (4H, m)。

参考例 8

5 - (7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) ペンタン酸・メチルエステル



10 メタノール (10 ml) を -10°C に冷却し、塩化チオニル (1.7 ml) を加えて、10 分間攪拌し、参考例 7 で製造した化合物 (1.56 g) のメタノール (5 ml) 溶液を加えて、室温まで昇温し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

TLC: R_f 0.72 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

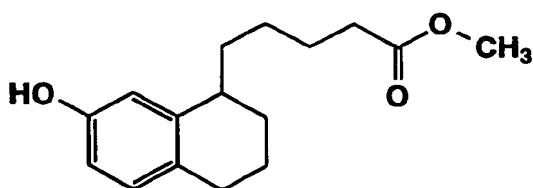
NMR (CDCl_3) : δ 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd,

$J=8.0, 2.6\text{Hz}$), 5.86 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.81 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 2.64 (2H, t,

20 $J=8.1\text{Hz}$), 2.31-2.45 (4H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 1.46-1.82 (4H, m)。

参考例 9

5 - (7-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) ペンタン酸・メチルエステル

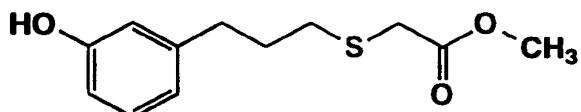


参考例 6 で製造した化合物を参考例 4 → 参考例 7 → 参考例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC: R_f 0.75 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR ($CDCl_3$): δ 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34-1.86 (m, 10H)。

10 参考例 1.0

2-(3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピルチオ)酢酸・メチルエステル



15 3-(3-メトキシメトキシフェニル)プロピルブロミド (6.2 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、チオグリコール酸メチル (2.4 ml)、炭酸カリウム (3.97 g) およびヨウ化カリウム (0.40 g) を順次加え、2 時間加熱還流した。反応混合溶液をショートカラムに通して不溶物を取り除いた後、濃縮した。残留物に 4 N 塩酸ジオキサン溶液 (60 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。

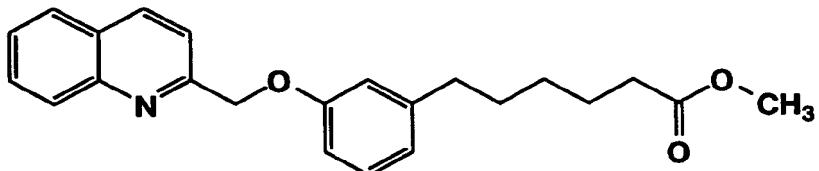
20 反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=7:1→5:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.75 g) を得た。

TLC: R_f 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (m, 1H), 6.64-6.77 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

5 実施例 1

6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル



10

参考例 5 で製造した化合物 (5.98 g) のジメチルホルムアミド (54 mL) 溶液に、炭酸カリウム (11.16 g) を加え、室温で 5 分間攪拌した後、2-クロロメチルキノリン・塩酸塩 (7.49 g)、ヨウ化ナトリウム (4.44 g) および炭酸セシウム (8.77 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に 15 加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.69 g) を得た。

TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)；

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.8, 8.8 Hz), 6.78-6.86 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.53-1.70 (4H, m), 1.22-1.40 (2H, m)。

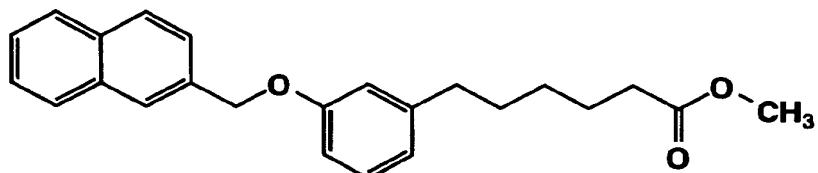
実施例 1 (1) ~ 1 (59)

3 - (5-メトキシカルボニルペンチル) フェノール、参考例 9、参考例 10 で製造した化合物、またはそれらに相当する誘導体と、2-キノリンメチルクロリドまたはそれに相当する誘導体を実施例 1 と同様の目的の操作によって
5 反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

10



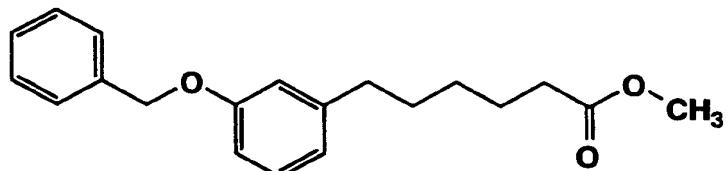
TLC: Rf 0.48 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.92-7.79 (4H, m), 7.58-7.43 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-15 6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.73-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

実施例 1 (2)

6 - (3-ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

20



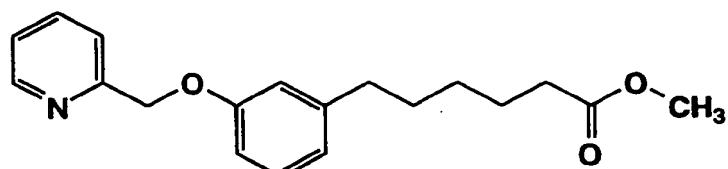
TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : �酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48-7.26 (5H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.05 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.75-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

5

実施例 1 (3)

6 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



10

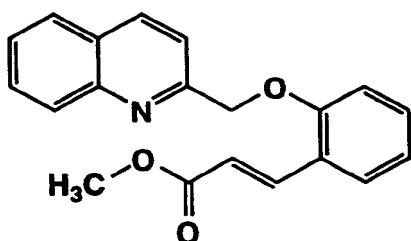
TLC : Rf 0.14 (ヘキサン : �酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.60 (1H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 7.71 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.13 (2H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.74-1.52 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

実施例 1 (4)

(2E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペノ酸・メチルエステル

20

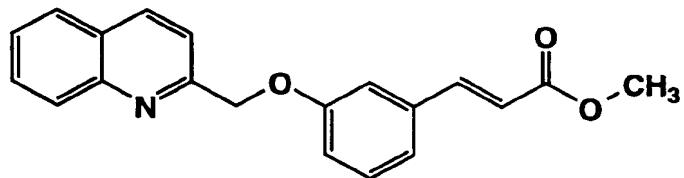


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=16.2Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 7.61-7.50 (2H, m), 7.33-7.23 (1H, m), 7.03-6.92 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=16.2Hz), 5.48 (2H, s), 3.82 (3H, s)。

実施例 1 (5)

(2E)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロ
10 ペン酸・メチルエステル

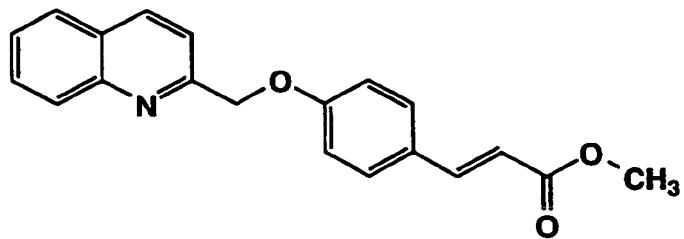


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.2, 1.2Hz), 7.75 (1H, dt, J=7.0, 1.6Hz), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, dt, J=8.2, 1.2Hz), 7.30 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.00 (3H, m), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.80 (3H, s)。

20 実施例 1 (6)

(2E)-3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロ
ペン酸・メチルエステル

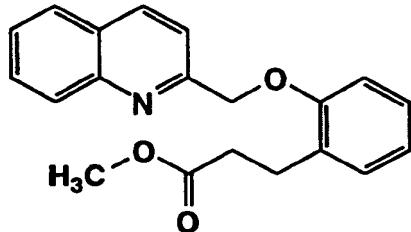


TLC: Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, dt, J=8.4, 1.6Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 6.30 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.76 (3H, s)。

実施例1 (7)

10 3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチルエステル



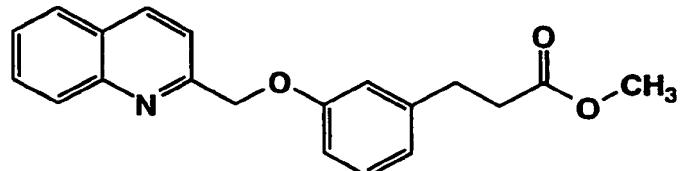
15 TLC: Rf 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, dt, J=8.0, 3.0Hz), 7.25-7.10 (2H, m), 6.97-6.86 (2H, m), 5.41 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=7.8Hz), 2.72 (2H, t, J=7.8Hz)。

実施例 1 (8)

3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチルエステル

5

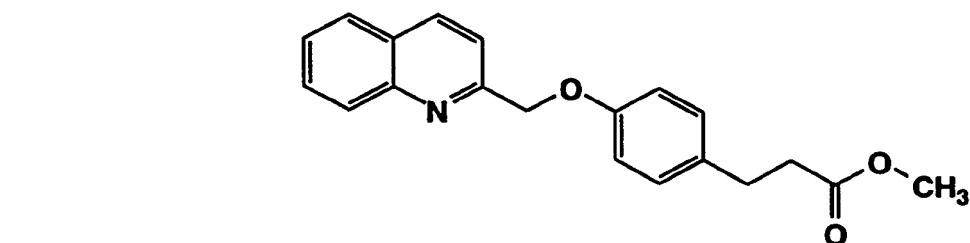


TLC: Rf 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.60-7.49 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 6.92-6.77 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz)。

実施例 1 (9)

3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチルエステル



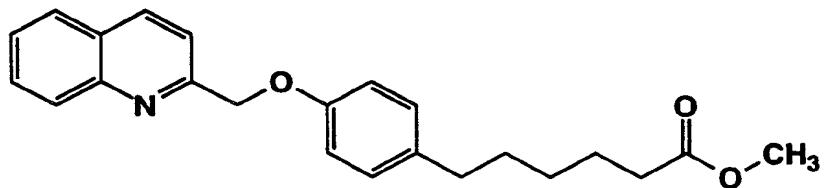
TLC: Rf 0.53 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.79-7.67 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.11 (2H,

d, J=8.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 5.36 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz)。

実施例 1 (1.0)

5 6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル



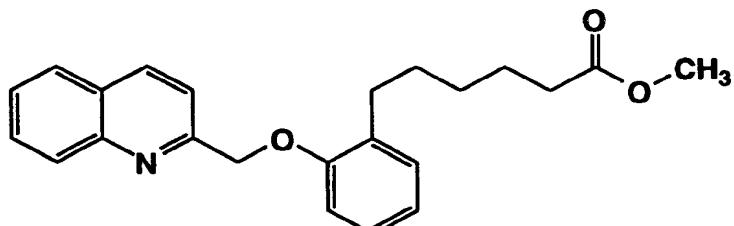
10 TLC: Rf 0.57 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, dt, J=8.0, 1.2Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 5.37 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.73-1.50 (4H, m), 1.43-1.30 (2H, m)。

15

実施例 1 (1.1)

6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル



20

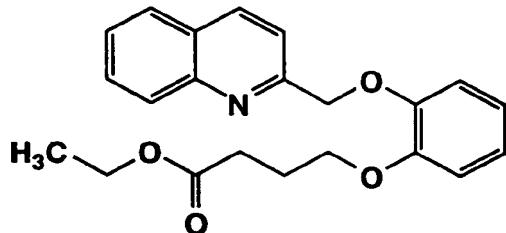
TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : �酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.22 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.21-7.08 (2H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 5.39 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80-1.58 (4H, m), 1.52-1.34 (2H, m)。

実施例 1 (1.2)

4 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ブタン酸・エチルエステル

10

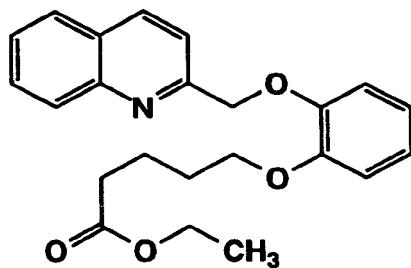


TLC : Rf 0.60 (ヘキサン : �酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.8, 1.2Hz), 6.81-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.09-4.19 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.18 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 1 (1.3)

5 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ペンタン酸・エチルエステル

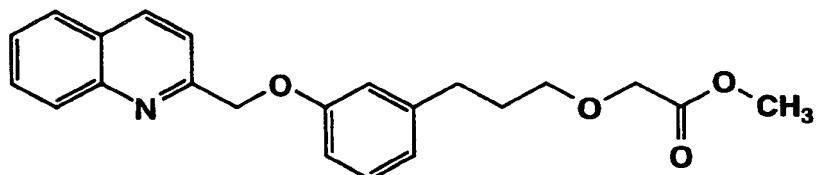


TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : �酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 6.80-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.09 (2H, t, J=6.2Hz), 2.41 (2H, t, J=6.9Hz), 1.86-1.91 (4H, m), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz)。

実施例 1 (14)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロポキシ) 酢
10 酸・メチルエステル

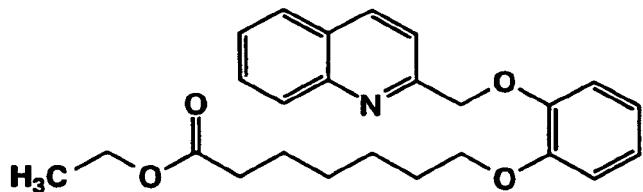


TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : �酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 6.65-6.92 (3H, m), 5.38 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=7.0Hz), 2.69 (2H, t, J=10.0Hz), 1.95 (2H, m)。

実施例 1 (15)

20 7 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ヘプタン酸・エチル
エステル

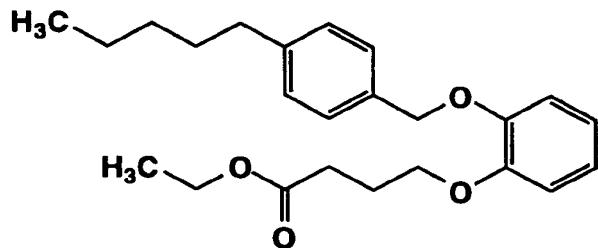


TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.84 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 6.80-6.98 (4H, m), 5.44 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.06 (2H, t, J=6.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.4Hz), 1.87 (2H, tt, J=7.3, 7.3Hz), 1.35-1.74 (6H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

10 実施例 1 (16)

4 - (2 - (4 - ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ブタン酸・エチルエステル



15

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

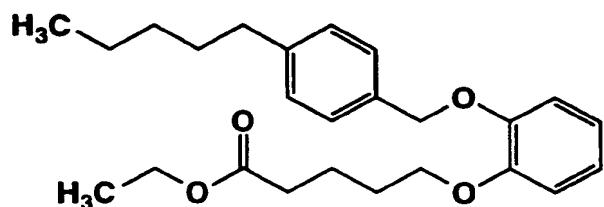
NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.84-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.4Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 2.60 (2H, t, J=7.3Hz), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.13 (2H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.26-1.37 (4H, m), 1.25 (3H,

20 t, J=7.4Hz), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz)。

実施例 1 (17)

5 - (2 - (4 - ペンチルベンジルオキシ) フエノキシ) ペンタン酸・エチルエステル

5

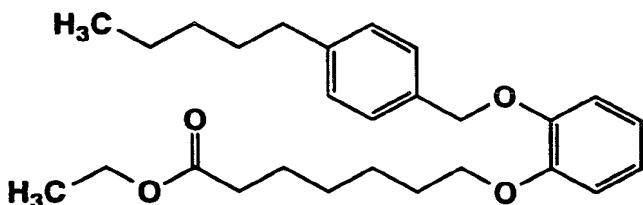


TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.04 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.39 (2H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.88 (4H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.28-1.37 (4H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

実施例 1 (18)

15 7 - (2 - (4 - ペンチルベンジルオキシ) フエノキシ) ヘプタン酸・エチルエステル



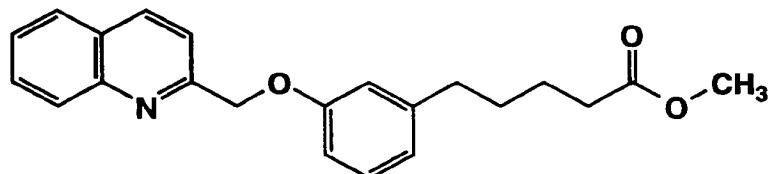
20 TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=7.8Hz), 7.17 (2H, d, J=7.8Hz), 6.80-6.96 (4H,

m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.02 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.60 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.29 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.24-1.90 (14H, m), 1.25 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$)。

5 実施例 1 (19)

5 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸・メチルエステル



10

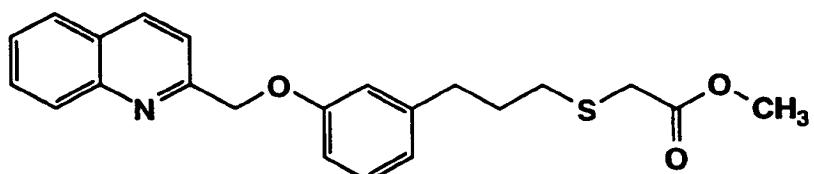
TLC: R_f 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl_3) : δ 8.20 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, ddd, $J=8.0, 8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, ddd, $J=8.0, 8.0, 1.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.5, 8.5\text{Hz}$), 6.90-6.75 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t-like), 2.30 (2H, t-like), 1.70-1.55 (4H, m)。

実施例 1 (20)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル

20



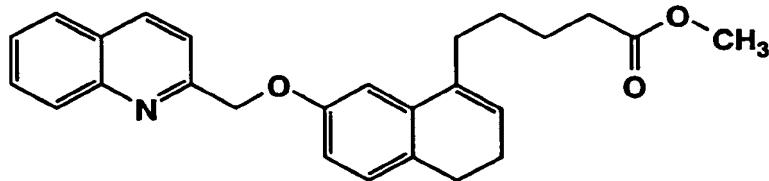
TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.78-6.88 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.20 (2H, s), 2.58-2.73 (4H, m), 1.90 (2H, tt, J=7.5, 5 7.5Hz)。

実施例 1 (2 1)

5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

10

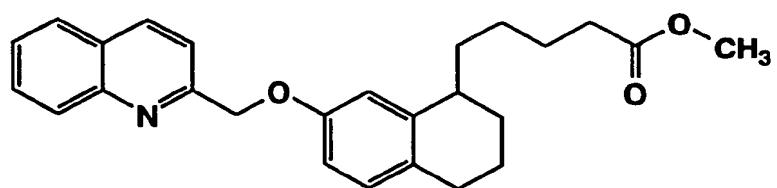


TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.0, 1.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 6.93 (1H, d, J=2.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.2, 2.6Hz), 5.85 (1H, dd, J=4.6, 4.6Hz), 5.39 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7.9Hz), 2.39 (2H, t, J=7.3Hz), 2.15-2.31 (4H, m), 1.41-1.70 (4H, m)。

20 実施例 1 (2 2)

5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

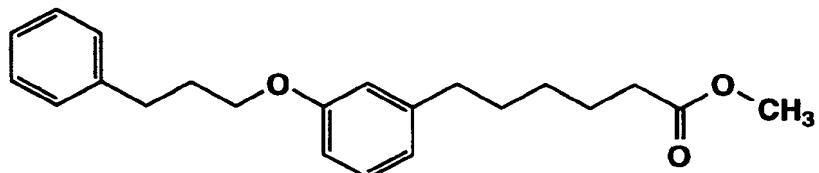


TLC: Rf 0.67 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 5.36 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.64-2.75 (3H, m), 2.27 (2H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.84 (10H, m)。

実施例 1 (2.3)

10 6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル

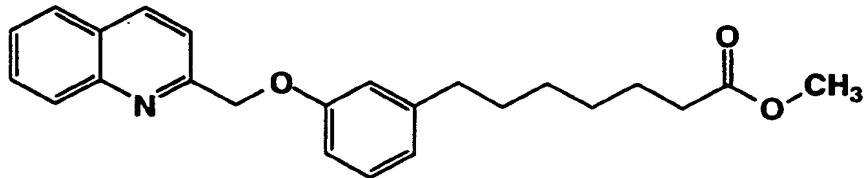


15 TLC: Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.10 (6H, m), 6.78-6.67 (3H, m), 3.95 (2H, t, J=6.5Hz), 3.66 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 2.10 (2H, m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.45-1.24 (2H, m)。

実施例 1 (2.4)

7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸・メチルエステル

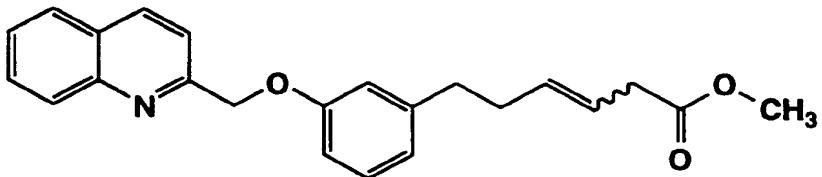


TLC: Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85-7.50 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.95-6.80 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m)。

実施例 1 (25)

10 (3E, Z)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-3-ヘキセン酸・メチルエステル



15 TLC: Rf 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1);

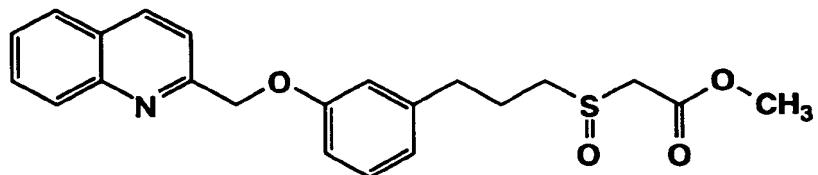
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.45 (2H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.40-2.25 (2H, m)。

20

実施例 1 (26)

2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルフ

イニル) 酢酸・メチルエステル



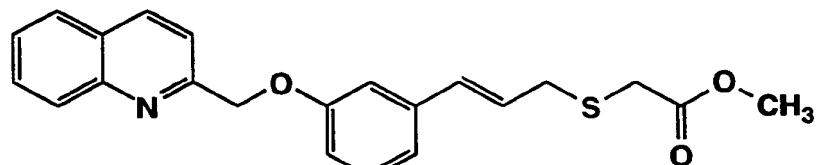
5 TLC:Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.6Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.22 (1H, m), 6.78-6.89 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.74-2.85 (4H, m), 2.12 (2H, tt, J=7.7, 7.7Hz)。

10

実施例1 (27)

2-(2(E)Z)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸・メチルエステル



15

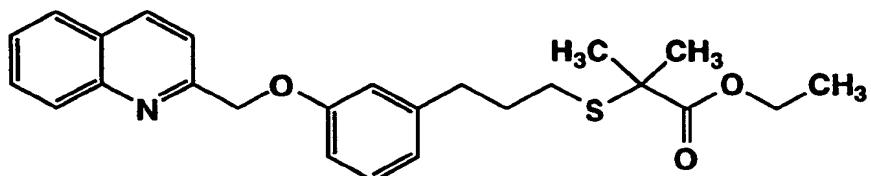
TLC:Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.10-6.85 (3H, m), 6.45 (1H, d, J=16.0Hz), 6.13 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.39 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.40 (2H, d, J=7.5Hz), 3.18 (2H, s)。

実施例 1 (2.8)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸・エチルエステル

5

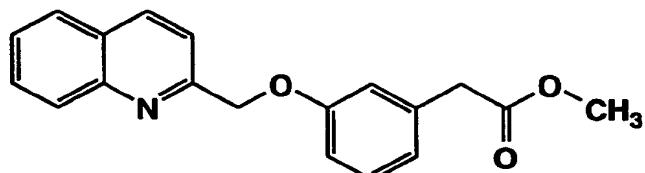


NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 6.77-6.87 (3H, m), 5.37 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 2.57-2.70 (4H, m), 1.84 (2H, tt, J=7.7, 7.7Hz), 10 1.49 (6H, s), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 1 (2.9)

2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸・メチルエステル

15

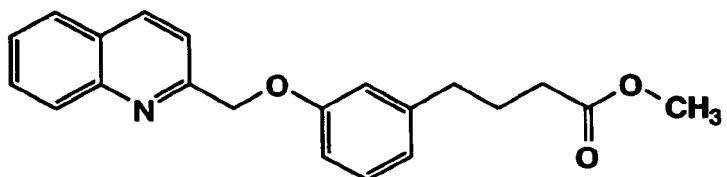


TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)。

実施例 1 (3.0)

4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエス
テル



5

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

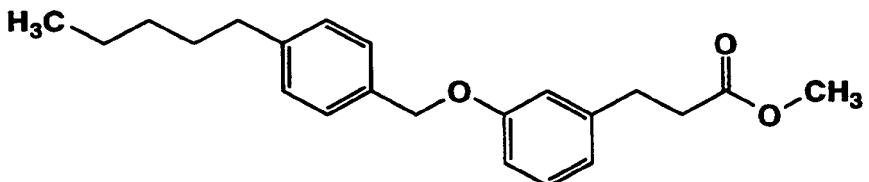
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H)。

10

実施例 1 (3.1)

3-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチル
エステル

15



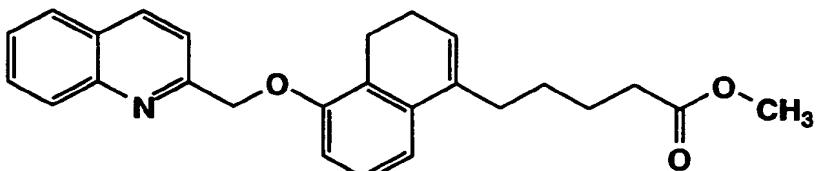
TLC: Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.02-7.36 (m, 5H), 6.78-6.83 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (3 2)

5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4-ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

5

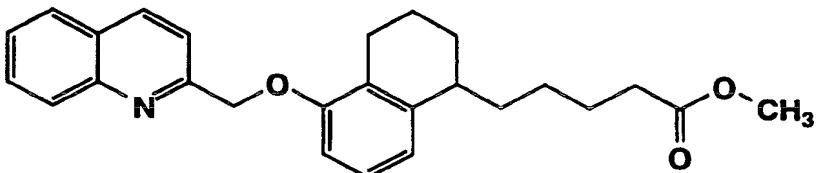


TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl_3): δ 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.89 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.80-1.45 (4H, m)。

実施例 1 (3 3)

15 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル



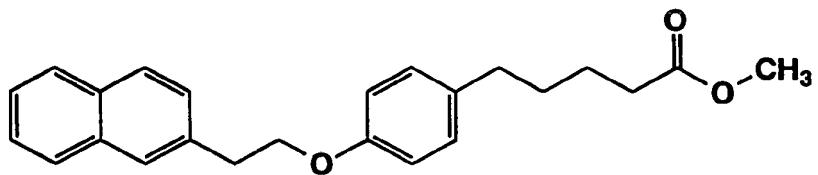
20 TLC: Rf 0.55 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl_3): δ 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.0,$

8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.50 (10H, m)。

実施例 1 (3.4)

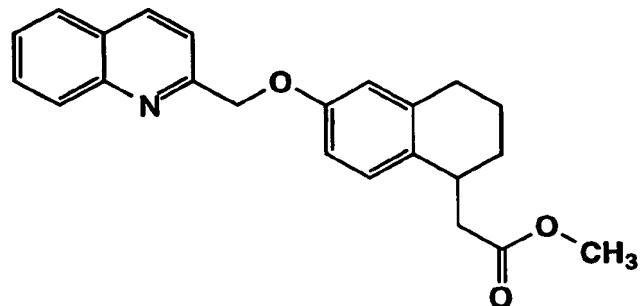
5 5-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン酸・メチルエステル



10 TLC: Rf 0.69 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.85-7.70 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.05 (d, J = 9 Hz, 2H),
 6.80 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (t, J = 7 Hz, 2H),
 2.60 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.75-1.50 (m, 4H)。

15 実施例 1 (3.5)

2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸・メチルエステル

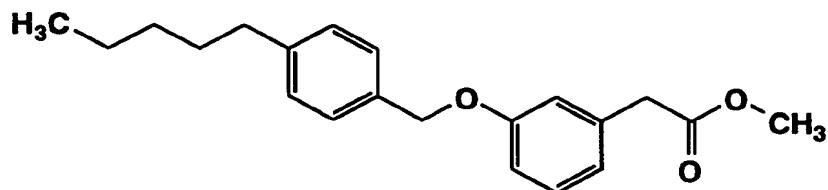


TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 2.00-1.60 (m, 4H)。

実施例 1 (3.6)

2 - (3 - (4 - ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) 酢酸・メチルエステル



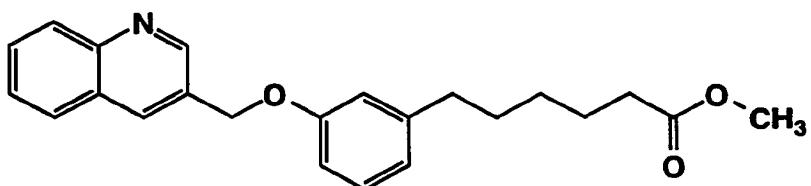
TLC : Rf 0.91 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.15 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H)。

実施例 1 (3.7)

6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエス

タル

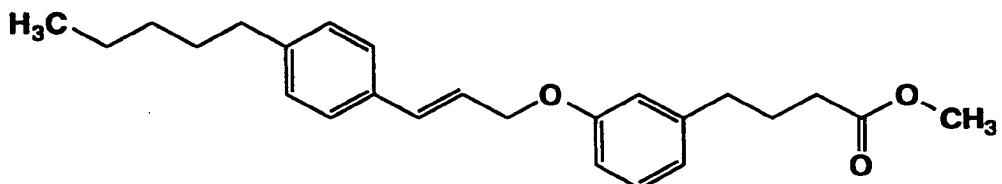


TLC : Rf 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 9.00 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 8.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 8.0 Hz), 7.23 (1H, m), 6.91-6.78 (3H, m), 5.26 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.78-1.54 (4H, m), 1.47-1.26 (2H, m)。

実施例 1 (3.8)

10 4 - (3 - ((2E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル

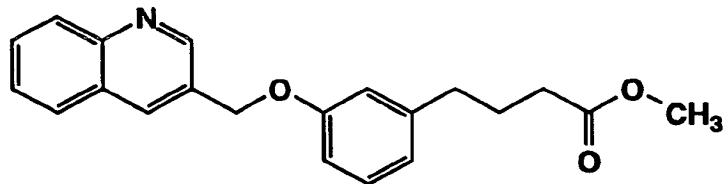


15 TLC : Rf 0.74 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例 1 (3.9)

4-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエステル



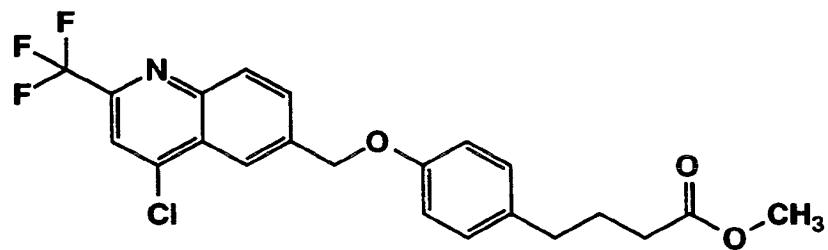
5

TLC: Rf 0.84 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 10 3.67 (s, 3H), 2.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.96 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H)。

実施例1 (4.0)

15 4-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエステル



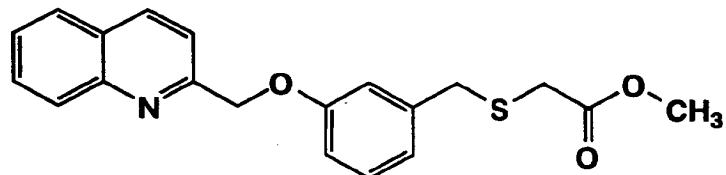
TLC: Rf 0.49 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

20 NMR (CDCl_3) : δ 8.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),

5.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H)。

実施例 1 (4 1)

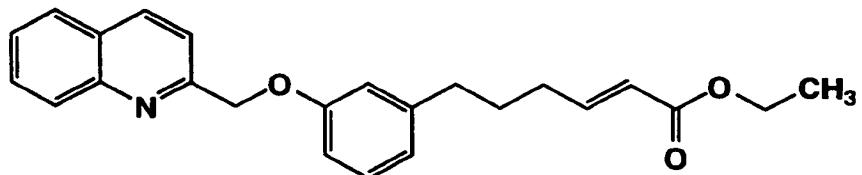
5 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸・メチルエステル



10 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.83-7.03 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (s, 2H)。

実施例 1 (4 2)

15 (2E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸・エチルエステル



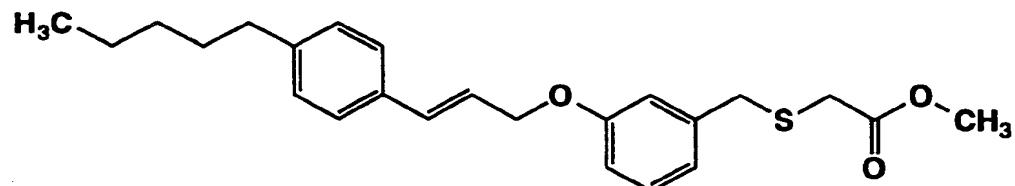
20 TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2);
 NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J =

8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.18 (dt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

5

実施例 1 (4 3)

2-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニルメチルチオ)酢酸・メチルエステル



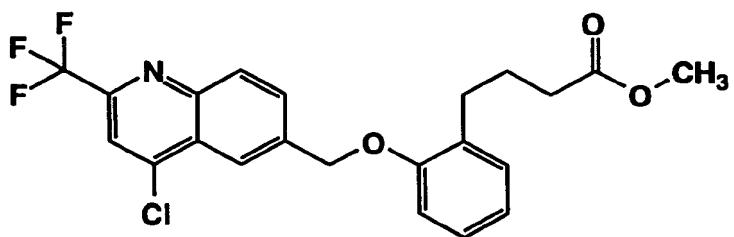
10

TLC: $R_f = 0.57$ (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.33$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.83-6.95 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.36 (dt, $J = 16.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

実施例 1 (4 4)

4-(2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエステル

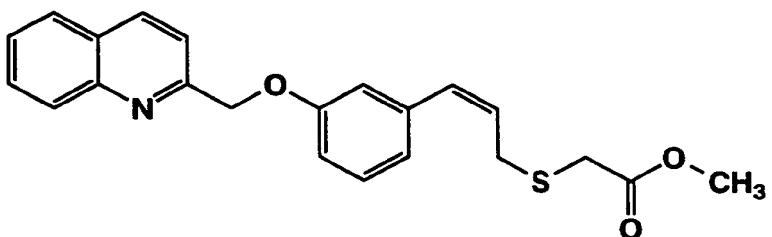


TLC: Rf 0.58 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

実施例 1 (4.5)

10 2-((2Z)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸・メチルエステル



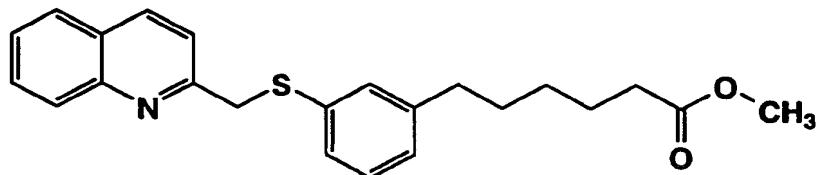
15 TLC: Rf 0.76 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz,

2H), 3.16 (s, 2H)。

実施例 1 (4 6)

5 6-(3-(キノリン-2-イルメチルチオ)フェニル)ヘキサン酸・メチルエステル



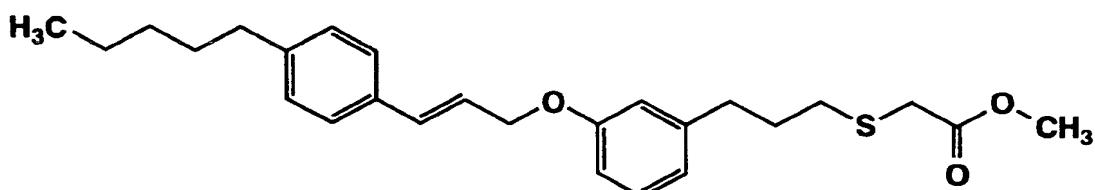
TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

10 15 NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.5, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.94 (ddd, J = 7.0, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.27 (m, 2H)。

15

実施例 1 (4 7)

20 2-(3-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸・メチルエステル



20

TLC: Rf 0.60 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

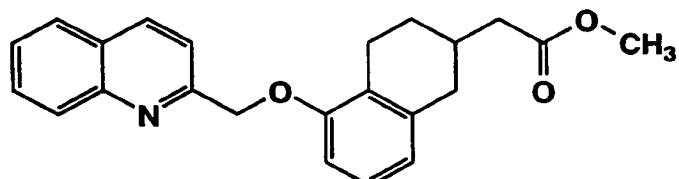
NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67-6.80 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5

実施例 1 (4.8)

2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸・メチルエステル

10

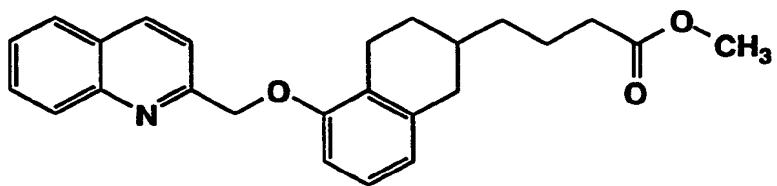


TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.15-1.95 (m, 8H), 1.56 (m, 1H)。

実施例 1 (4.9)

20 4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸・メチルエステル



TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

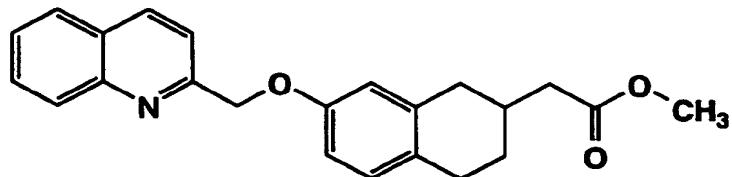
NMR (CDCl_3) : δ 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.82
 5 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz,
 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J =$
 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.15-2.60 (m, 3H),
 2.55-2.30 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-
 1.30 (m, 3H)。

10

実施例 1 (5.0)

2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
 ナフタレン-2-イル)酢酸・メチルエステル

15



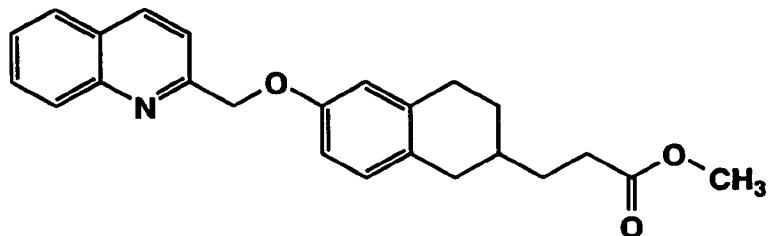
TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.81
 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz,
 20 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.0,$
 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H),
 2.55-2.10 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)。

実施例 1 (5.1)

3-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル)プロパン酸・メチルエステル

5



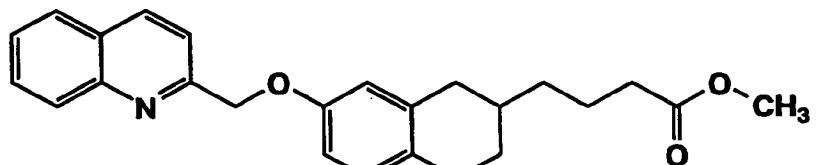
TLC: Rf 0.88 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)。

15

実施例 1 (5.2)

4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル)ブタン酸・メチルエステル



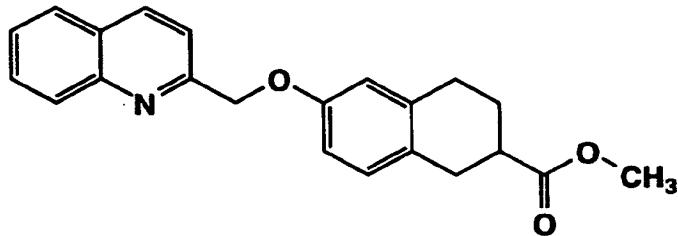
20

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 3H)。

実施例 1 (5.3)

10 6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸・メチルエステル

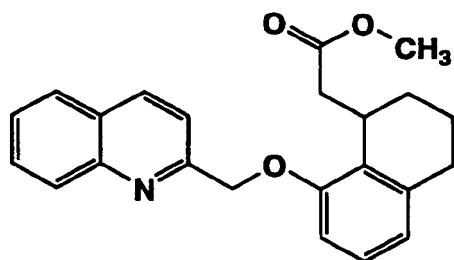


15 TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.05-2.60 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

実施例 1 (5.4)

2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸・メチルエステル



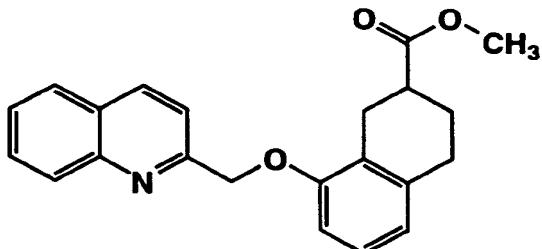
TLC: Rf 0.43 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

5 NMR (CDCl_3): δ 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 15.0, 11.0$ Hz, 1H),
10 1.95-1.75 (m, 4H).

実施例 1 (5.5)

8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸・メチルエステル

15



TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

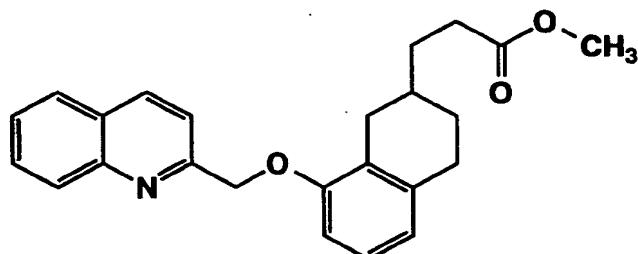
NMR (CDCl_3): δ 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.83

(dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

5

実施例 1 (5.6)

3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸・メチルエステル



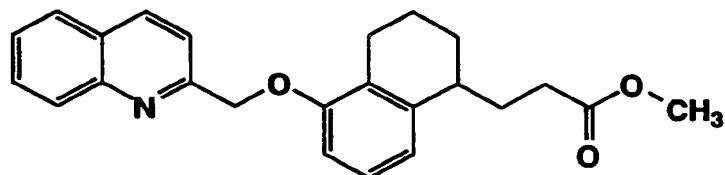
10

TLC: $R_f = 0.46$ (酢酸エチル:ヘキサン = 1:3);

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 8.21$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 17.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31 (dd, $J = 17.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 1H)。

20 実施例 1 (5.7)

3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸・メチルエステル

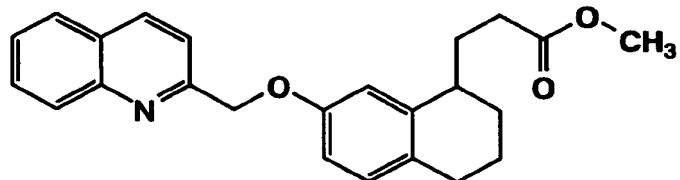


TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.43 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20-1.60 (m, 6H)。

10 実施例 1 (5.8)

3-(7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸・メチルエステル



15

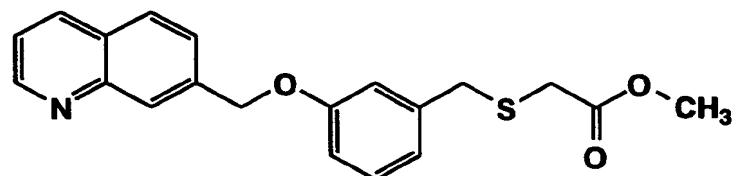
TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 15.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 15.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.20-1.55 (m, 6H)。

実施例 1 (5.9)

2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸・メチルエステル

5



TLC: Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

MS (APCI, Pos. 40 V): 354 (M+H)⁺。

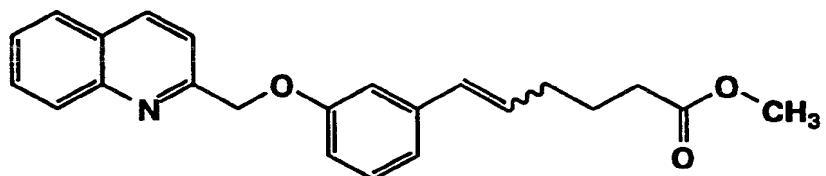
10

実施例 2～2 (2)

参考例 3 で製造した化合物またはその誘導体を参考例 5→実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

15 実施例 2

(5E, Z)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸・メチルエステル



20

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

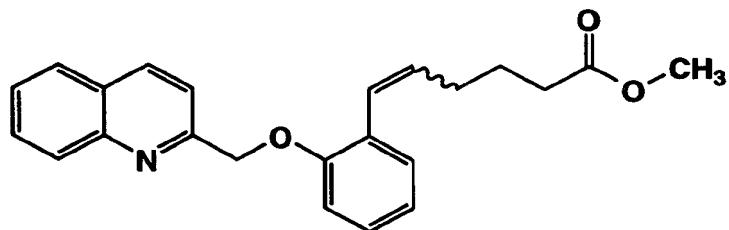
NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, d,

J=8.2 Hz), 7.76 (1H, m), 7.68 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.55 (1H, t, *J*=6.8 Hz), 7.22 (1H, dd, *J*=15.6, 7.8 Hz), 7.06-6.82 (3H, m), 6.42 (1/2H, d, *J*=15.8 Hz), 6.40 (1/2H, d, *J*=10.0 Hz), 6.16 (1/2H, dt, *J*=6.6, 15.8 Hz), 5.58 (1/2H, dt, *J*=7.4, 10.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.66 and 3.63 (3H, s), 2.40-2.16 (4H, m), 1.89-1.63 (2H, m)。

5

実施例 2 (1)

(5EZ)-6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸・メチルエステル



10

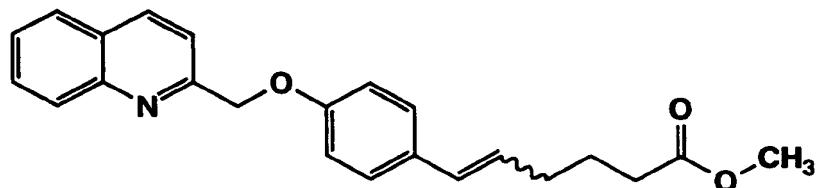
TLC: R_f 0.63 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

MS (apci, Pos., 40 V): 362 (M+H)⁺。

15

実施例 2 (2)

(5EZ)-6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸・メチルエステル



20

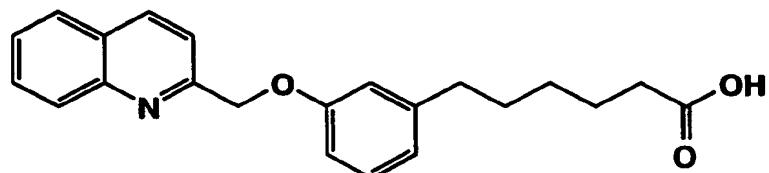
TLC: R_f 0.62 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

MS (apci, Pos., 40 V) : 362 (M+H)⁺。

実施例3

6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸

5



実施例1で製造した化合物(4.69 g)のメタノール(130 ml)溶液に、氷冷下、2 N水酸化ナトリウム水溶液(21 ml)を加え、1時間還流した。反応混合溶液を2 N塩酸(21 ml)で中和した後、減圧下メタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(3.79 g)を得た。

15 TLC:Rf 0.37 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.85 (3H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.33 (2H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.78 (4H, m), 1.31-1.42 (2H, m)。

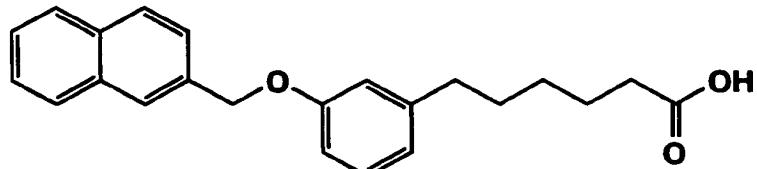
20 実施例3(1)～3(60)

実施例1(1)～実施例1(39)、実施例1(41)～実施例1(43)、実施例1(45)～実施例1(59)および実施例2～2(2)で製造した化合物を、実施例3と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

実施例3 (1)

6-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸

5

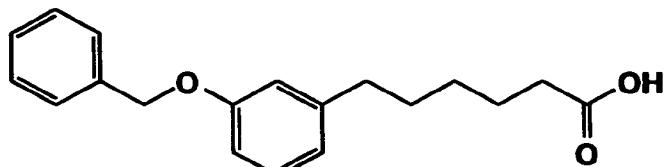
TLC: R_f 0.28 (クロロホルム:メタノール=20:1);NMR ($CDCl_3$): δ 7.92-7.78 (4H, m), 7.58-7.42 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.6Hz$), 2.33 (2H, t, $J=7.4Hz$), 1.75-1.52

10 (4H, m), 1.46-1.22 (2H, m)。

実施例3 (2)

6-(3-ベンジルオキシフェニル)ヘキサン酸

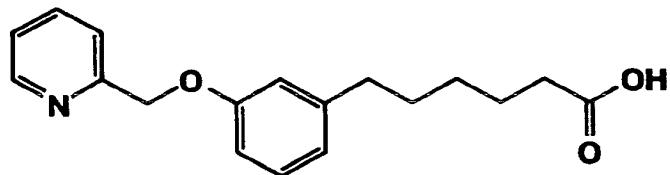
15

TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール=20:1);NMR ($CDCl_3$): δ 7.48-7.26 (5H, m), 7.25-7.12 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.0520 (2H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.6Hz$), 2.34 (2H, t, $J=7.5Hz$), 1.78-1.52 (4H, m), 1.46-1.28

(2H, m)。

実施例3 (3)

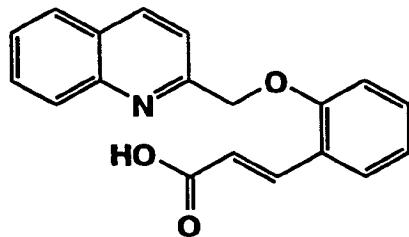
6-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸



5 TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール=20:1);
 NMR (CDCl₃): δ 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.74 (1H, dt, J=7.6, 1.8Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.13 (2H, m), 6.87-6.74 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 1.79-1.53 (4H, m), 1.46 -1.25 (2H, m)。

10 実施例3(4)

(2E)-3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニ酸



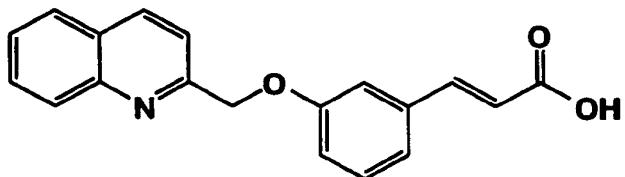
15

TLC: Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=10:1);
 NMR (d₆-DMSO): δ 12.5-12.1 (1H, br), 8.45 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10-7.96 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=16.2Hz), 7.85-7.58 (4H, m), 7.37 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, t, J=7.5Hz), 6.65 (1H, d, J=1.6.2Hz), 5.50 (2H, s)。

20

実施例3(5)

(2E)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロ
ペン酸



5

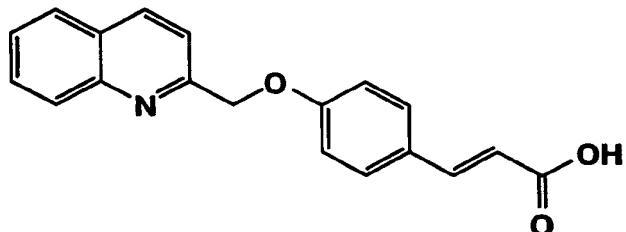
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (d_6 -DMSO): δ 12.6-12.2 (1H, br), 8.43 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.09-7.95 (2H, m), 7.86-7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, br), 7.41-7.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.43 (2H, s)。

10

実施例3 (6)

(2E)-3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロ
ペン酸



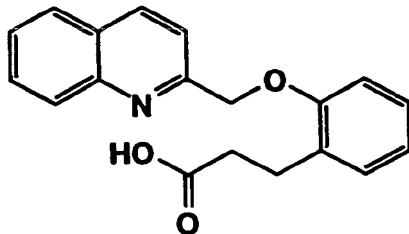
15

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (d_6 -DMSO): δ 12.4-12.1 (1H, br), 8.42 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.08-7.96 (2H, m), 7.80 (1H, dt, $J=7.5, 1.6\text{Hz}$), 7.71-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 5.43 (2H, s)。

実施例 3 (7)

3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



5

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, d,

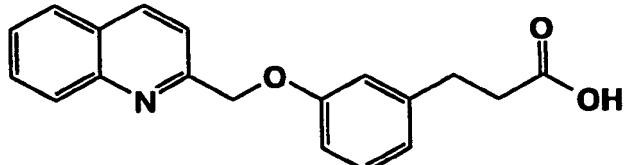
J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26-

7.11 (2H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 5.42 (2H, s), 3.12 (2H, t, J=7.8Hz), 2.78 (2H, t,

10 J=7.8Hz)。

実施例 3 (8)

3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



15

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.82 (1H, d,

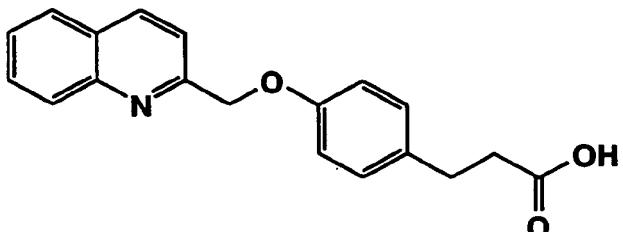
J=8.0Hz), 7.78-7.68 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (1H,

20 t, J=7.8Hz), 6.93 (1H, br), 6.89-6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz),
2.68 (2H, t, J=7.6Hz)。

実施例 3 (9)

3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸

5



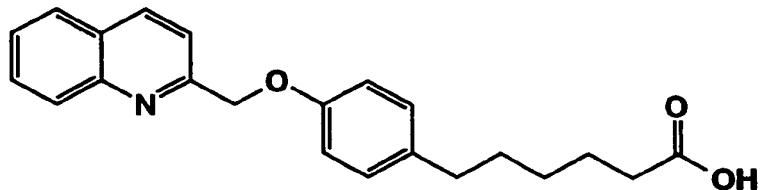
TLC: Rf 0.34 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NMR (CDCl_3) : δ 8.19 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.78-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 2.91 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$)。

実施例 3 (10)

6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

15



TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=15:1);

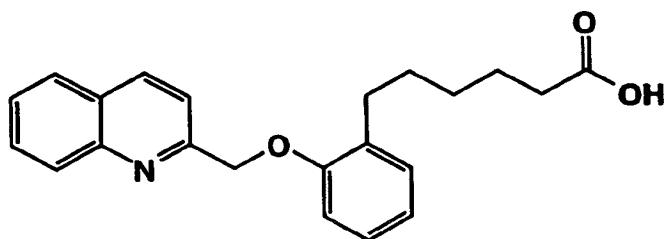
NMR (CDCl_3) : δ 8.19 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 2.54 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.35 (2H, t,

J=7.5Hz), 1.76-1.51 (4H, m), 1.46-1.28 (2H, m)。

実施例3 (1.1)

6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸

5

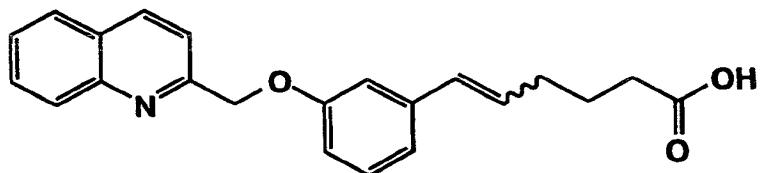


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.21-7.07 (2H, m, Ph), 6.95-6.85 (2H, m), 5.40 (2H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.71 (4H, m), 1.56-1.36 (2H, m)。

実施例3 (1.2)

15 (5 E Z) - 6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸



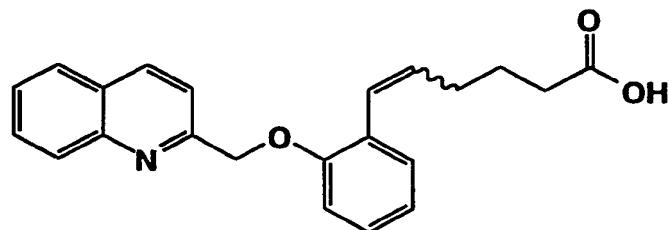
20 TLC: Rf 0.27, 0.20 (クロロホルム:メタノール=15:1)；

NMR (CDCl₃) : δ 8.26-8.07 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.80-7.65 (2H, m),

7.55 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.29-7.15 (2H, m), 7.08-6.99 (1H, m), 6.98-6.80 (2H, m), 6.42 and 6.36 (1H, m), 5.42 and 5.41 (2H, s), 2.51-2.18 (4H, m), 1.91-1.68 (2H, m)。

実施例3 (1.3)

5 (5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - へキセン酸

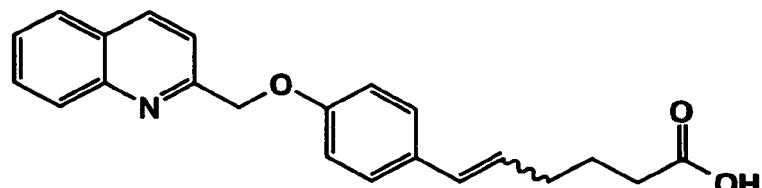


10 TLC: R_f 0.41 (クロロホルム:メタノール=15:1);
 NMR (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.87-7.61 (3H, m), 7.59-7.40 (2H, m), 7.24-7.08 (1H, m), 6.99-6.82 (2+0.67H, m), 6.69 (0.33H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 6.23 (0.67H, dt, $J=16.0, 7.0\text{Hz}$), 5.73 (0.3 3H, dt, $J=11.6, 7.5\text{Hz}$), 5.42 and 5.39 (2H, each s), 2.50-2.27 (4H, m), 1.96-1.72 (2H, m)。

15

実施例3 (1.4)

(5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - へキセン酸



20

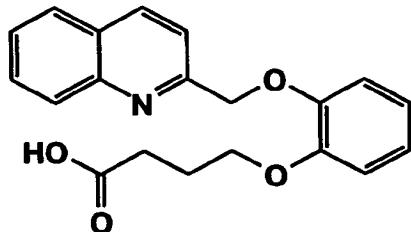
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.62 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26 and 7.20 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.98 and 6.95 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.38 (0.33H, d, J=11.4Hz), 6.34 (0.67H, d, J=16.0Hz), 6.03 (0.67H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 5.54 (0.33H, dt, J=11.4, 7.2Hz), 5.39 (2H, s), 2.47-2.17 (4H, m), 1.90-1.70 (2H, m)。

実施例3 (15)

4-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ブタン酸

10



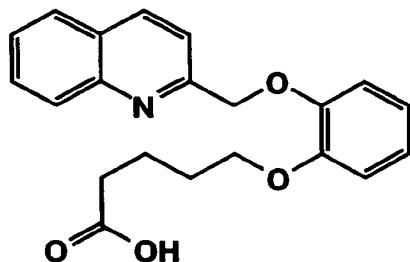
TLC: Rf 0.25 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20-8.27 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 6.83-7.04 (4H, m), 5.39 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.5Hz), 2.59 (2H, dd, J=6.4, 4.4Hz), 2.21-2.33 (2H, m)。

実施例3 (16)

5-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ペンタン酸

20

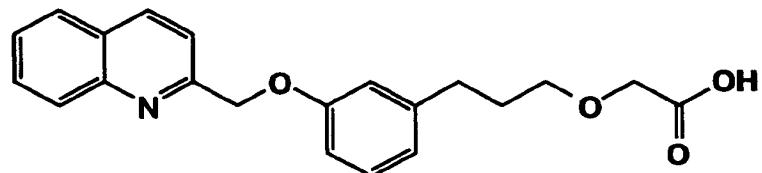


TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.68-7.84 (3H, m), 7.53 (1H, ddd, J=8.4, 6.0, 1.4Hz), 6.81-7.01 (4H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=5.9Hz), 2.51 (2H, t, J=6.7Hz), 1.86-1.98 (4H, m)。

実施例3 (17)

2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢酸

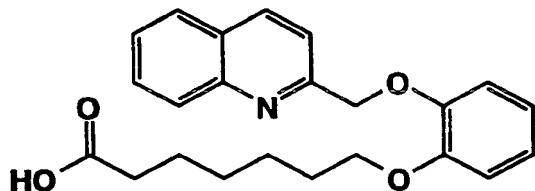


TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.78-6.96 (3H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.53 (2H, t, J=6.2Hz), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 1.92 (2H, m)。

20 実施例3 (18)

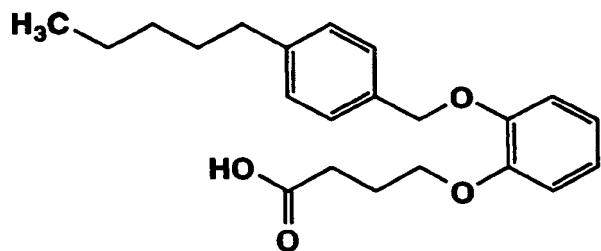
7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ヘプタン酸



5 TLC:Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81-7.88 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.8Hz), 7.51-7.59 (1H, m), 6.80-7.04 (4H, m), 5.49 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.9Hz), 1.38-1.94 (8H, m)。

10 実施例3(19)

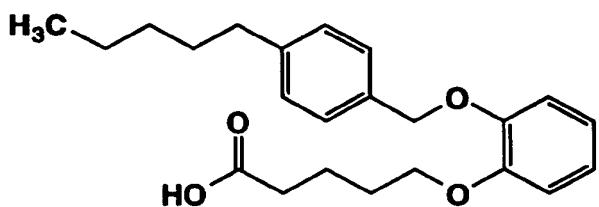
4-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ブタン酸



15 TLC:Rf 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 6.87-6.97 (4H, m), 5.07 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.64 (4H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.26-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

20 実施例3(20)

5-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ペンタン酸

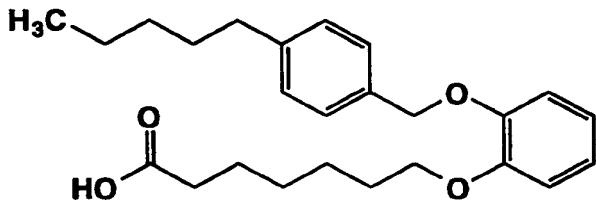


TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : �酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0Hz), 6.82-6.98 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.46 (2H, t, J=7.0Hz), 1.83-1.94 (4H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.25-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

実施例 3 (2 1)

10 7-(2-(4-pentylbenzyl)oxy)heptanoic acid

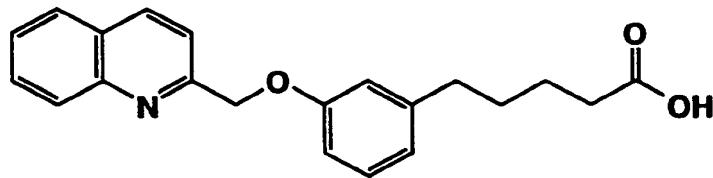


TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : �酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.09 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.90 (14H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

実施例 3 (2 2)

20 5-(3-(kinolene-2-ylmethyl)oxy)pentanoic acid

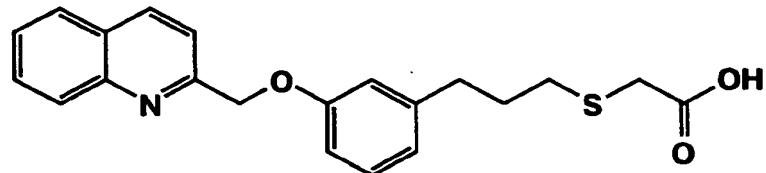


TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 6.90-6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.65-2.50 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 1.75-1.55 (4H, m)。

実施例3 (2.3)

10 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸

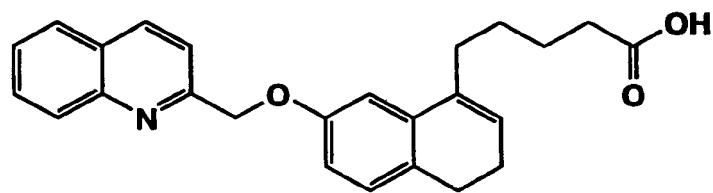


15 TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル);

NMR (d₆-DMSO): δ 8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95-8.02 (2H, m), 7.77 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.4Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.76-6.92 (3H, m), 5.33 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.50-2.64 (4H, m), 1.75-1.89 (2H, m)。

20 実施例3 (2.4)

5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペニタン酸

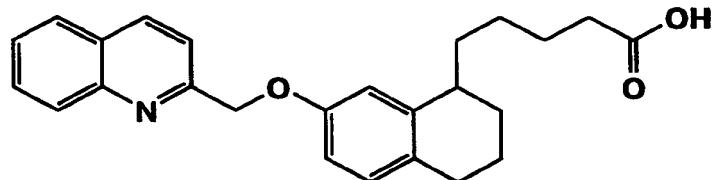


TLC: Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

5 NMR (d_6 -DMSO): δ 8.39 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4\text{Hz}$), 7.56-7.68 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.79-6.90 (2H, m), 5.84 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 2.55 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.32 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.08-2.15 (4H, m), 1.32-1.50 (4H, m)。

10 実施例3(2.5)

5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸



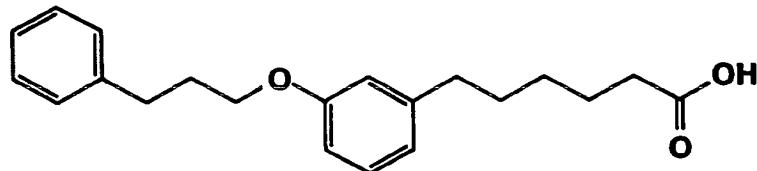
15

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (d_6 -DMSO): δ 8.38 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=8.4, 7.0, 1.4\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.55-7.63 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.73-6.84 (2H, m), 5.31 (2H, s), 2.54-2.64 (3H, m), 2.14 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23-1.74 (10H, m)。

実施例3(2.6)

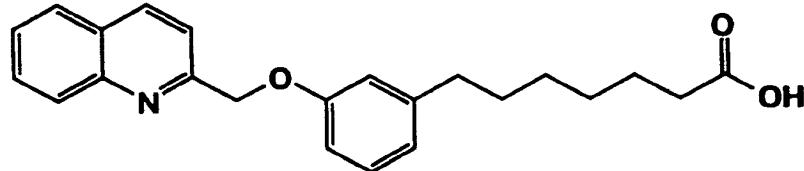
6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸



5 TLC:Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=30:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.11 (6H, m), 6.79-6.66 (3H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz),
 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 2.18-2.01 (2H,
 m), 1.76-1.53 (4H, m), 1.48-1.29 (2H, m)。

10 実施例3(27)

7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸



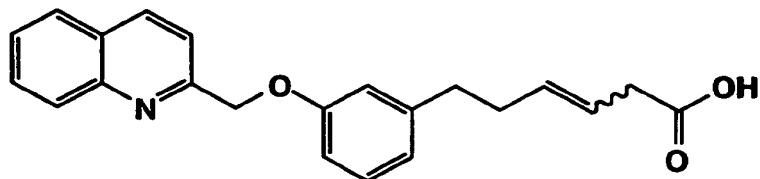
15 TLC:Rf 0.44 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d,
 J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.90-
 6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.40
 (8H, m)。

20

実施例3(28)

(3EZ)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-3-ヘ

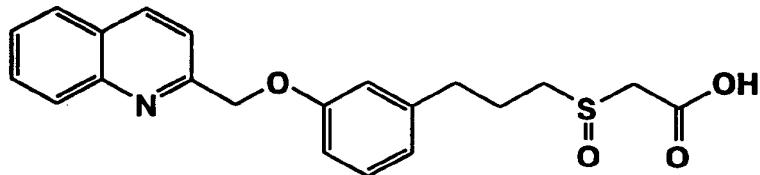
キセン酸



5 TLC: Rf 0.37 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (CDCl₃): δ 8.25-8.05 (2H, m), 7.95-7.50 (4H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.40 (2H, m), 5.39 & 5.37 (2H, s), 3.10-3.00 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.50-2.25 (2H, m)。

10 実施例3(29)

2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルフィニル)酢酸



15

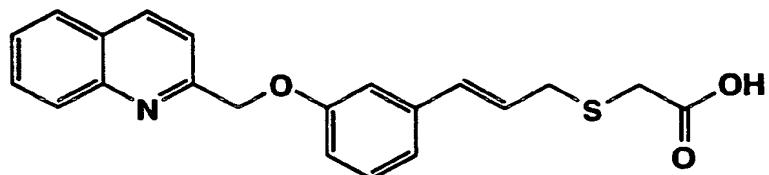
TLC: Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=3:1);
 NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 8.27 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70-7.89 (3H, m), 7.59 (1H, ddd, J=8.0, 7.2, 0.8Hz), 7.23 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.76-2.91 (4H, m), 2.14 (2H, m)。

20

実施例3(30)

2-((2EZ)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-

2-プロペニルチオ) 酢酸



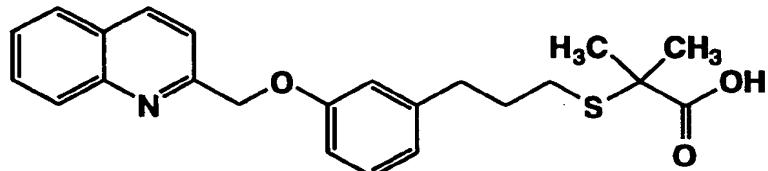
5 TLC:Rf 0.37 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (CDCl₃): δ 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.10 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.47 (1H, d, J= 16.0Hz), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.5Hz), 2.24 (2H, s)。

10

実施例 3 (3.1)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸

15

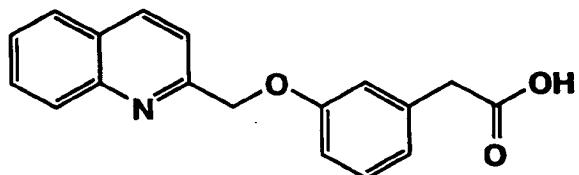


TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3) : δ 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$), 7.71-7.80 (2H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$),
 20 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J=8.1, 2.6\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.53 (2H, s),
 2.62-2.72 (4H, m), 1.86 (2H, tt, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$), 1.59 (6H, s).

実施例3 (3 2)

2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸



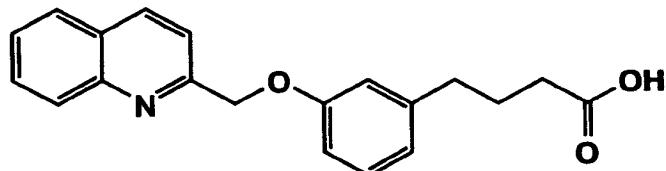
5

TLC: R_f 0.52 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.03 (1H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 5.40 (2H, s), 3.64 (2H, s)。

10

実施例3 (3 3)

4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸



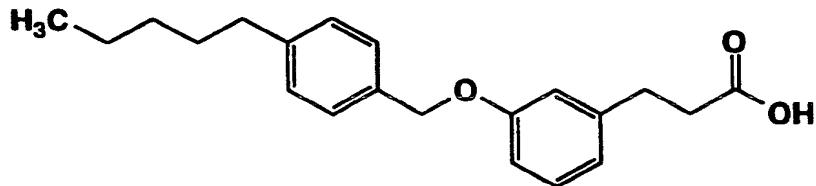
15

TLC: R_f 0.63 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.39 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.95 (2H, m)。

20

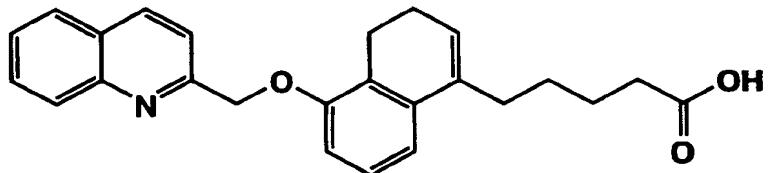
実施例3 (3 4)

3-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)プロパン酸



5 TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

NMR (CDCl_3): δ 7.17-7.36 (5H, m), 6.79-6.84 (3H, m), 5.00 (2H, s), 2.94 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.57-2.71 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.28-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$)。

10 実施例3(3.5)5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペ
ンタン酸

15

TLC: Rf 0.40 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

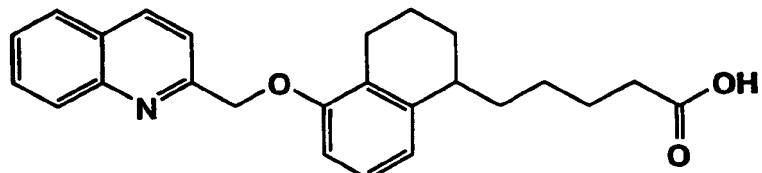
NMR (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.89 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.41

20 (2H, s), 2.91 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.39 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.26 (2H, m), 1.95-1.50 (4H, m)。

実施例3 (3 6)

5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) ペンタン酸

5



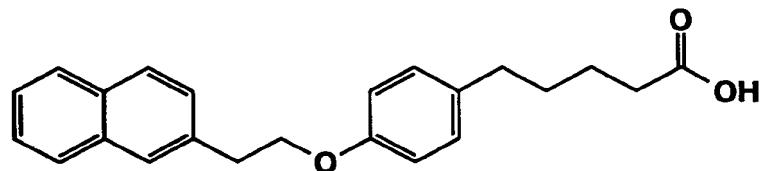
TLC: Rf 0.40 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl_3): δ 8.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.38 (2H, s), 3.00-2.65 (3H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.00-1.30 (10H, m)。

実施例3 (3 7)

5 - (4 - (2 - (ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル) ペンタン酸

15

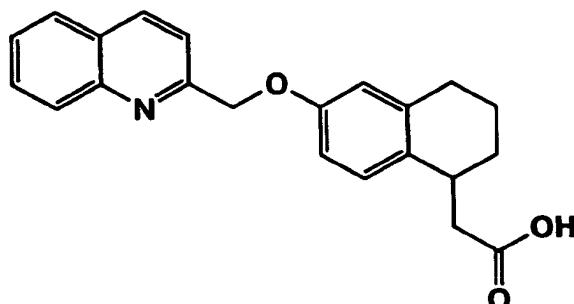


TLC: Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=20:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.90-7.70 (4H, m), 7.50-7.40 (3H, m), 7.05 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.80-1.50 (4H, m)。

実施例3 (3.8)

2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸



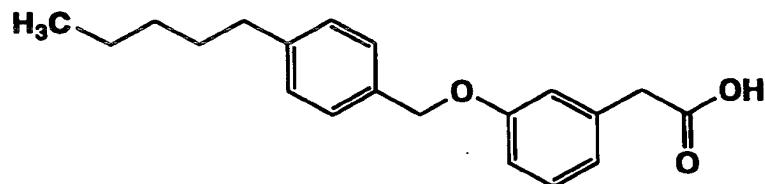
5

TLC: Rf 0.41 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl_3): δ 8.20 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, ddd, $J=8.0, 8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, ddd, $J=8.0, 8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=8.5, 8.5\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 3.31 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J=5.0, 15.0\text{Hz}$), 2.73 (2H, m), 2.55 (1H, dd, $J=9.0, 15.0\text{Hz}$), 2.00-1.65 (4H, m)。

実施例3 (3.9)

15 2-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)酢酸



TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1);

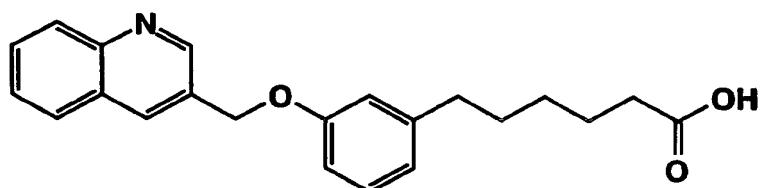
20 NMR (CDCl_3): δ 7.40-7.15 (5H, m), 6.95-6.85 (3H, m), 5.00 (2H, s), 3.65 (2H,

s), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.60 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.5 Hz)。

実施例3 (4.0)

6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5



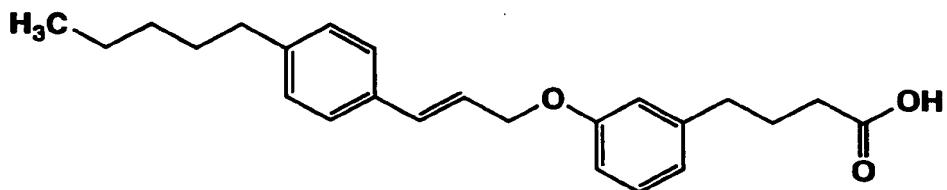
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=15:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.25 (1H, br), 8.15 (1H, d, J=8.5Hz),

10 7.84 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, dt, J=2.0, 8.5Hz), 7.57 (1H, t, J=8.5Hz), 7.20 (1H, t, J=8.0Hz), 6.90-6.77 (3H, m), 5.27 (2H, s), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.36 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.56 (4H, m), 1.48-1.26 (2H, m)。

実施例3 (4.1)

15 4 - (3 - ((2E)-3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニル) プantan酸



20 TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル);

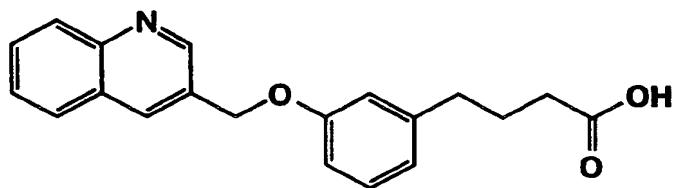
NMR (CDCl₃): δ 7.33 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.3Hz),

6.76-6.82 (3H, m), 6.71 (1H, dt, J=16.0, 1.2Hz), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.6Hz), 4.67

(2H, dd, $J=5.6, 1.2\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.97 (2H, tt, $J=7.3, 7.3\text{Hz}$), 1.61 (2H, m), 1.27-1.34 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$)。

5 実施例3 (4.2)

4-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸

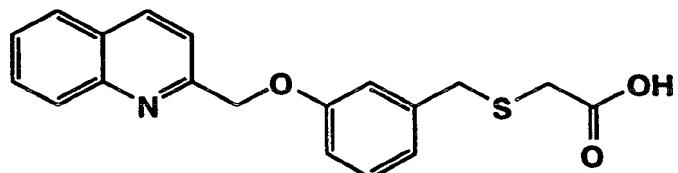


10 TLC: R_f 0.41 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 9.31 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.96 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06-8.19 (2H, m), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.87-6.90 (3H, m), 5.43 (2H, s), 2.67 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.30 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.95 (2H, tt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$)。

15 実施例3 (4.3)

2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸



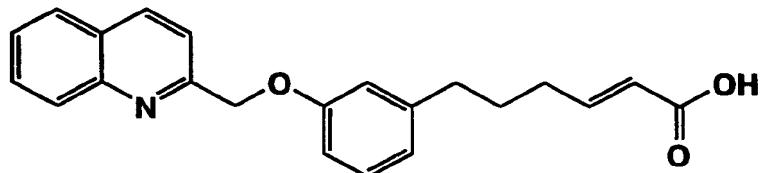
20 TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1)；

NMR (CDCl₃+3 drops of CD₃OD) : δ 8.21 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.88-7.04

(3H, m), 5.35 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.04 (2H, s)。

実施例3 (4-4)

5 (2E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸



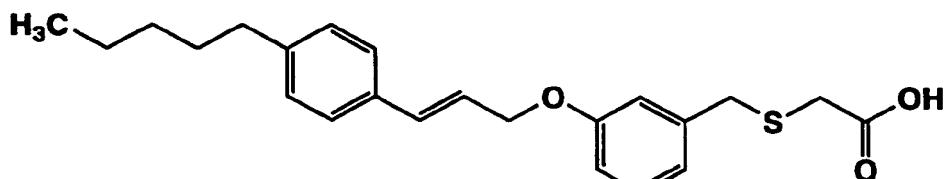
TLC: Rf 0.36 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

10 NMR (CDCl_3) : δ 8.19 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dt, $J=15.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.82 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.20 (dt, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.76 (m, 2H)。

15

実施例3 (4-5)

2-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニルメチルチオ)酢酸



20

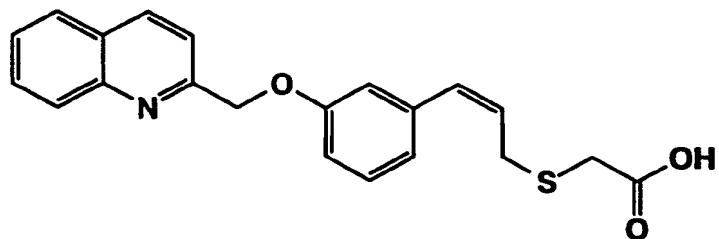
TLC: Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール=4:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 6.83–6.95 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.8Hz), 6.36 (1H, dt, J=15.8, 6.0Hz), 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 3.83 (2H, s), 3.11 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 1.61 (2H, m), 1.26–1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.6Hz)。

5

実施例3 (4 6)

2-((2Z)-3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸



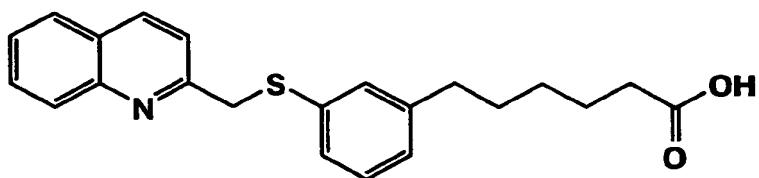
10

TLC: Rf 0.40 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl₃): δ 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.0, 8.0 1.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H).

20 実施例3 (47)

6-(3-(キノリン-2-イルメチルチオ)フェニル)ヘキサン酸



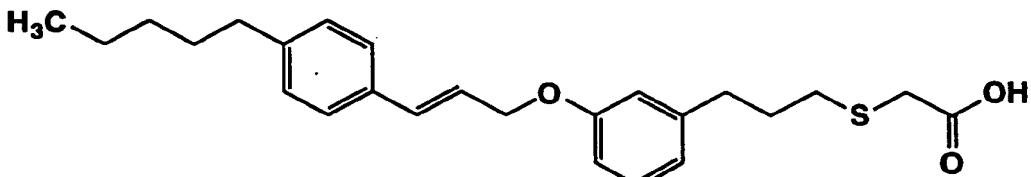
TLC: Rf 0.46 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl_3): δ 10.50 (br., 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

10

実施例3 (4.8)

2-(3-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸



15

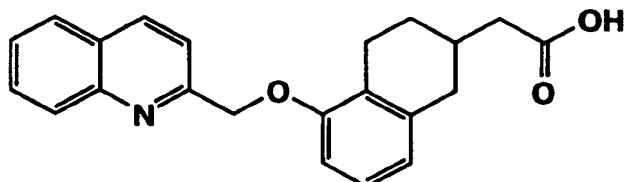
TLC: Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.36 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例3 (49)

2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸

5

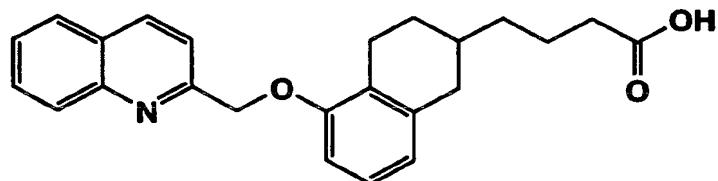


TLC: Rf 0.40 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.75-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20-1.85 (m, 2H), 1.42 (m, 1H)。

実施例3 (50)

15 4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸



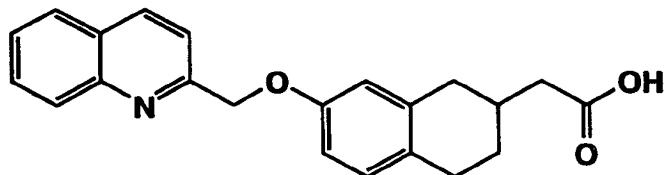
20 TLC: Rf 0.38 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

7.61 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.05-2.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 3H)。

5 実施例3 (5.1)

2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸



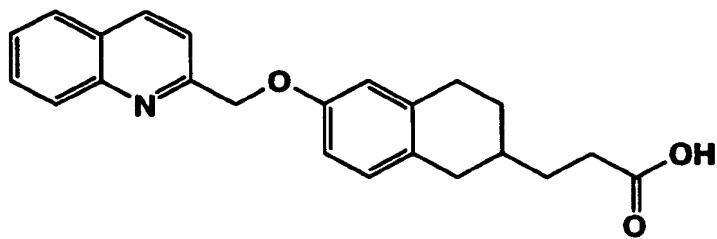
10

TLC: R_f 0.53 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100)；

NMR (DMSO- d_6) : δ 8.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.79 (dd, $J = 4.5, 16.5$ Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.39 (dd, $J = 10.0, 16.0$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.37 (m, 1H)。

実施例3 (5.2)

20 3-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸



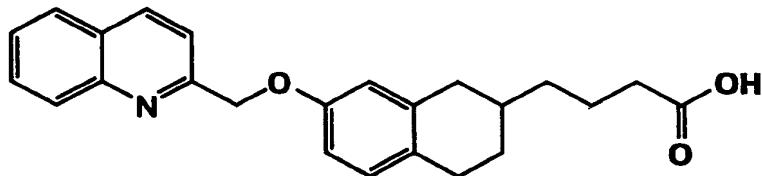
TLC: Rf 0.70 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

5 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.28 (m, 1H)。

10 実施例3 (5.3)

4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1、2、3、4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸



15

TLC: Rf 0.58 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

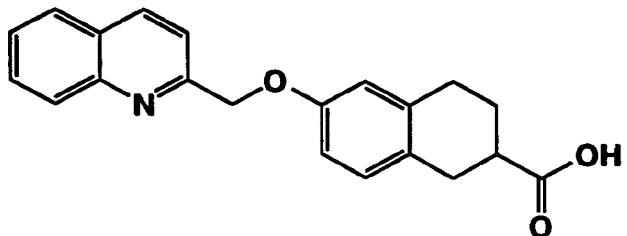
NMR (DMSO-d₆): δ 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 16.0, 10.5 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

実施例3 (5.4)

6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸

5



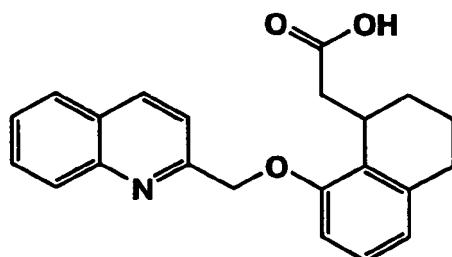
TLC: Rf 0.52 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.95-2.50 (m, 5H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。

実施例3 (5.5)

15 2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸

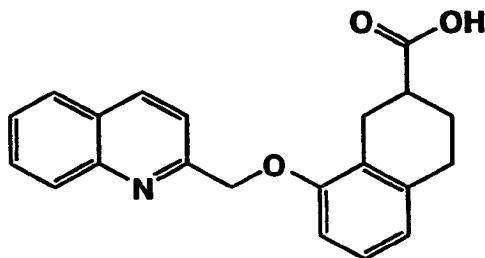


20 TLC: Rf 0.59 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.13 (br., 1H), 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 15.5, 11.0 Hz, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

実施例3 (5.6)

8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ
10 レン-2-イルカルボン酸



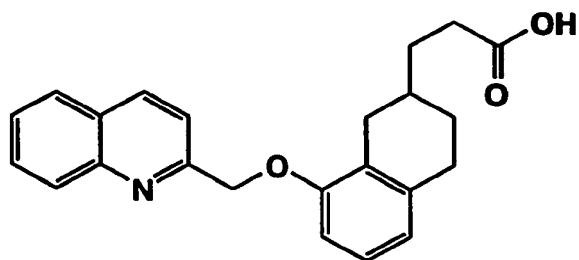
TLC: Rf 0.63 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100) ;

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),
7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.90-2.55 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)。

20

実施例3 (5.7)

3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル)プロパン酸



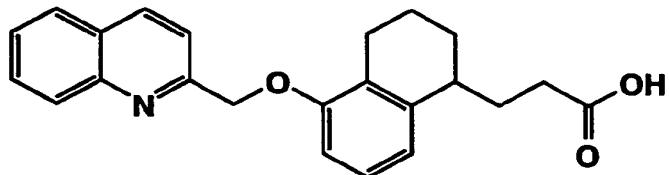
TLC: Rf 0.59 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

5 NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),
 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5
 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79
 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85-2.60
 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H),
 10 1.80-1.50 (m, 3H), 1.30 (m, 1H).

実施例3 (5.8)

3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸

15



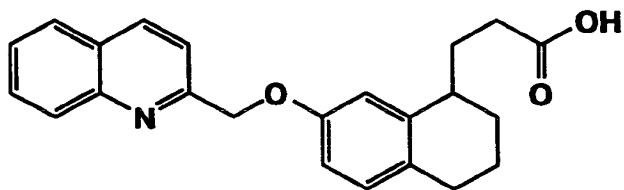
TLC: Rf 0.28 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

20 NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),
 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5
 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.83

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H)。

実施例3 (59)

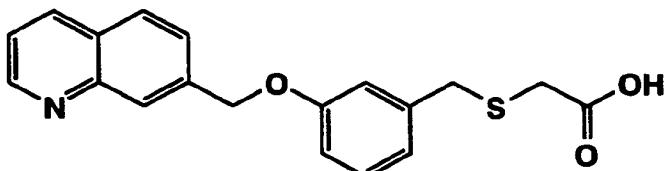
5 3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸



10 TLC: R_f 0.28 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (DMSO-d₆): δ 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H),
 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),
 7.61 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),
 6.79 (d, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H),
 2.00-1.50 (m, 6H)。

実施例3 (60)

2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸



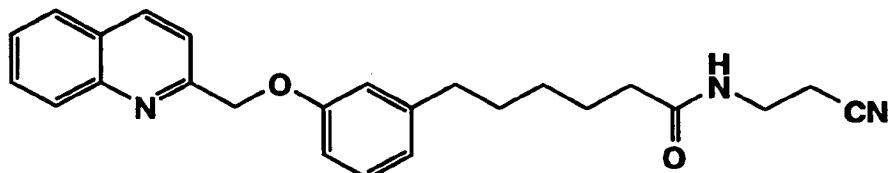
20

TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.90 (m, 1H), 8.40 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.70 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7, 3.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H)。

5 参考例 1.1

N-(2-シアノエチル)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサンアミド



10

実施例 3 で製造した化合物 (3.25 g)、3-アミノプロピオニトリル (0.84 m l) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (189 m g) を塩化メチレン (90 m l) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2.67 g) を加えた後、室温で 10 時間攪拌した。反応

15 混合溶液を塩化メチレンで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.63 g) を得た。

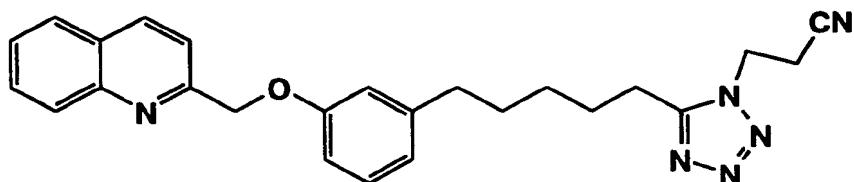
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=20:1);

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, dt, J=8.4, 1.4Hz), 7.19 (1H, t, J=7.8Hz), 6.88-6.74 (3H, m), 6.04-5.84 (1H, br), 5.38 (2H, s), 3.54-3.42 (2H, m), 2.66-2.50 (4H, m), 2.16 (2H, t, J=7.6Hz), 1.74-1.53 (4H, m), 1.41-1.20 (2H, m)。

参考例 1.2

2-(3-(5-(1-(2-シアノエチル)テトラゾール-5-イル)ペンチル)フェノキシメチル)キノリン

5

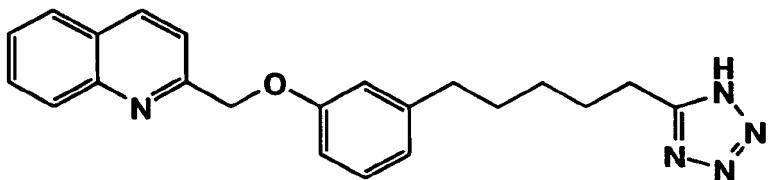


参考例 1.1 で製造した化合物 (1.00 g) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、氷冷下、5 塩化リン (537 mg) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 2 時間 10 揚拌した。反応混合溶液を-5°C に冷却後、トリメチルシリルアジド (0.64 ml) を加え、室温で 10 時間揚拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ 15 フィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.05 g) を得た。

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1);
 NMR ($CDCl_3$): δ 8.20 (1H, d, $J=8.4Hz$), 8.08 (1H, d, $J=9.2Hz$), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.2Hz$), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.4Hz$), 7.54 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.8, 7.2Hz$), 6.87 (1H, br), 6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 4.48 (2H, t, $J=6.8Hz$), 3.06 (2H, t, $J=6.8Hz$), 2.85 (2H, t, $J=7.8Hz$), 2.60 (2H, t, $J=7.4Hz$), 1.86 (2H, qui, $J=7.4Hz$), 1.76-1.54 (2H, m), 1.52-1.31 (2H, m)。

実施例 4

2-(3-(5-(1H-テトラゾール-5-イル)ペンチル)フェノキシメチル)キノリン



参考例 1 2 で製造した化合物 (1.05 g) をメタノール (25 ml) に溶解し、
 5 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応
 混合溶液に 1 N 塩酸 (10 ml) を加えた後、メタノールを減圧留去した。水層
 を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、
 下記物性値を有する本発明化合物 (699 mg) を得た。

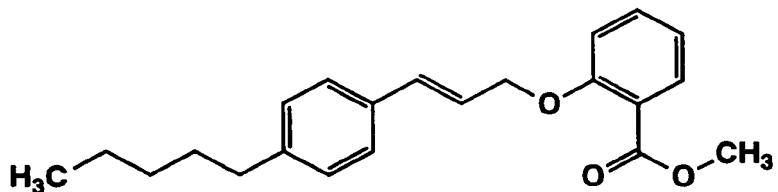
TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール = 20:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.87 (1H, d,
 J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H,
 t, J=8.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 6.64 (1H, br), 5.39
 (2H, s), 2.98 (2H, t, J=7.4Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.79 (2H, qui, J=7.4Hz), 1.53
 (2H, qui, J=7.0Hz), 1.38-1.17 (2H, m)。

15

実施例 5

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



20

水素化ナトリウム (1.3 g) のジメチルホルムアミド (35 ml) 懸濁液に、
 2 - ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル (5.3 g) のジメチルホルムアミド (30

m l) 溶液を 0°C にて加えた後、室温で 10 分間攪拌した。反応混合溶液に 4-ペンチルシンナミルクロリド (8.3 g、特開昭 60-142936 号明細書、参考例 2 記載化合物) のジメチルホルムアミド (35 ml) 溶液を加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応混合溶液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、標題化合物 (8.4 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 1 記載化合物) を得た。

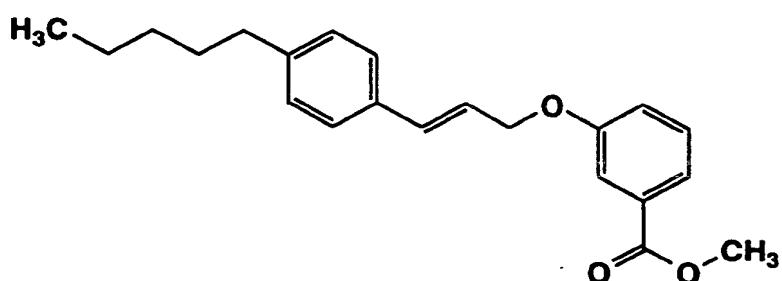
実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (4)

10 実施例 5 において、2-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルの代わりに、3-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル、4-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルおよび 2-メルカプト安息香酸・メチルエステルを用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (1) ~ 5 (3) の化合物を製造した。また、4-ペンチルシンナミルクロリドの代わりに 4-メチルシンナミルクロリドを 15 用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (4) の化合物を製造した。

実施例 5 (1)

3-(4-ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル

20



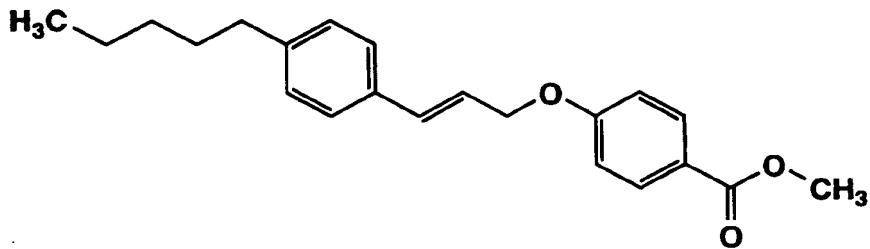
TLC : Rf 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.70-7.60 (2H, m), 7.40-7.25 (3H, m), 7.20-7.10 (3H, m), 6.73

(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.36 (1H, dt, $J=16.0, 6.0\text{Hz}$), 4.73 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.50 (2H, m), 1.50-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

実施例5 (2)

5 4-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸・メチルエステル

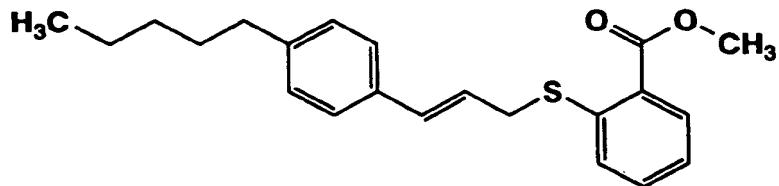


TLC: R_f 0.30 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

10 NMR (CDCl_3) : δ 8.00 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.34 (1H, dt, $J=16.0, 6.0\text{Hz}$), 4.74 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

15 実施例5 (3)

2-(4-ペンチルシンナミルチオ)安息香酸・メチルエステル



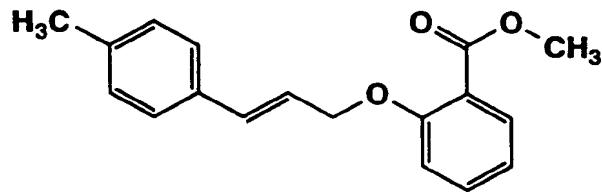
20 TLC: R_f 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

NMR(CDCl_3) : δ 7.95 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.50-7.35 (2H, m), 7.26 (2H, d,

$J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.10 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.24 (1H, dt, $J=16.0, 7.0\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.77 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

5 実施例5 (4)

2 - (4 - メチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



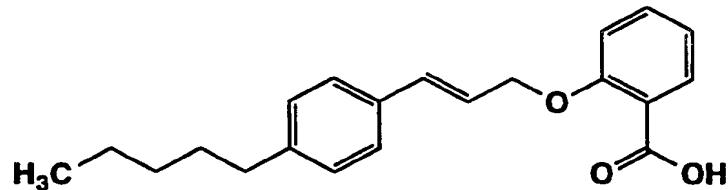
10 TLC: R_f 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl_3): δ 7.81 (1H, dd, $J=1.5, 7.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, ddd, $J=1.5, 7.5, 7.5\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.37 (1H, dt, $J=16.0, 5.5\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

15

実施例6

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸



20

実施例5で製造した化合物 (8.38 g) のメタノール-テトロヒドロフラン混合溶液 (100 mL、1:1) に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、

室温で1晩攪拌した。反応混合溶液に1N塩酸(50m1)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。ヘキサンと酢酸エチルを用いて再結晶を行ない、本発明化合物(7.39g、特開昭60-142936号明細書、実施例4記載化合物)を得た。

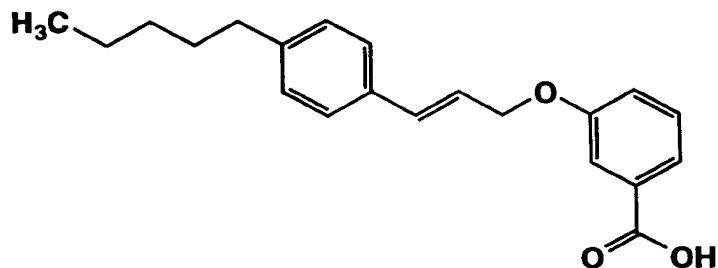
5

実施例6(1)～実施例6(4)

実施例5(1)～実施例5(4)で製造した化合物を、実施例6と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

10 実施例6(1)

3-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸



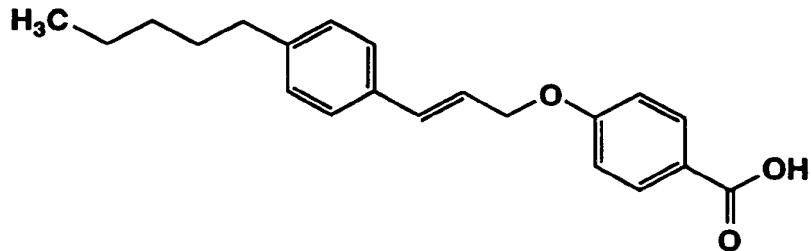
15 TLC:Rf 0.56(ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(δ 6 -DMSO): δ 7.60-7.45(2H, m), 7.46(1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.39(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.20(1H, m), 7.16(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.44(1H, dt, $J=16.0, 5.5\text{Hz}$), 4.77(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 2.56(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.45(2H, m), 1.40-1.10(4H, m), 0.86(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

20

実施例6(2)

4-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸

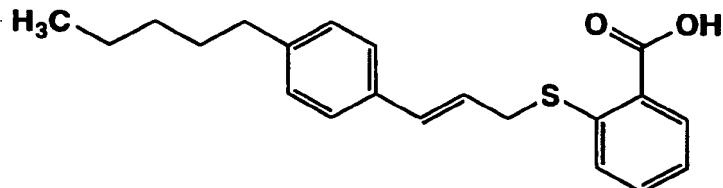


TLC: R_f 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル = 1:1);

5 δ 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.44 (1H, dt, $J=16.0, 6.0\text{Hz}$), 4.78 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.86 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

実施例 6 (3)

10 2-(4-ペンチルシンナミルチオ) 安息香酸

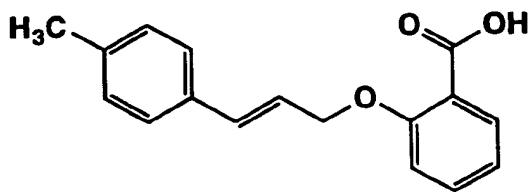


TLC: Rf 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

15 NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 13.00 (1H, br.), 7.87 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55-7.45 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.10 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.28 (1H, dt, $J=16.0, 7.0\text{Hz}$), 3.80 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.53 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.85 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

20 實施例 6 (4)

2-(4-メチルシンナミルオキシ) 安息香酸

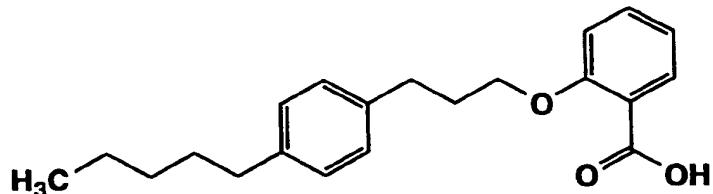


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 NMR (d_6 -DMSO) : δ 12.6 (1H, br.), 7.65 (1H, dd, $J=1.5, 7.5$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J=1.5, 7.5, 7.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=7.5, 1.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd, $J=1.0, 7.5, 7.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.42 (1H, dt, $J=16.0, 5.5$ Hz), 4.78 (2H, d, $J=5.5$ Hz), 2.29 (3H, s)。

10 実施例 7

2-(3-(4-ベンチルフェニル)プロポキシ)安息香酸



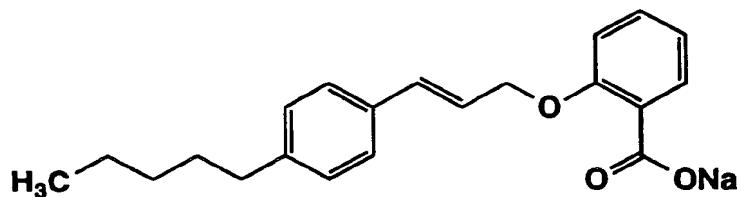
15 実施例 6 で製造した化合物 (98 mg) とロジウム-塩化アルミニウム (20 mg) をメタノール (10 ml) に加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (42 mg) を得た。

20 TLC : Rf 0.58 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;
 NMR (d_6 -DMSO) : δ 8.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.53 (1H, ddd, $J=2.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J=1.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.11 (4H, s), 6.99 (1H, dd, $J=1.0, 8.0$ Hz),

4.24 (2H, t, J=6.5Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35-2.15 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

実施例8

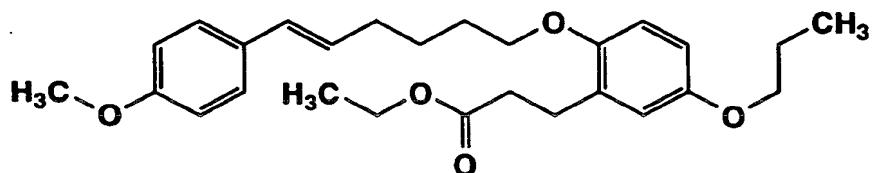
5 2-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸・ナトリウム塩



10 実施例6で製造した化合物 (5.0 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄後、乾燥し、本発明化合物 (3.32 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例4記載化合物)を得た。

実施例9

15 3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸・エチルエステル



20 60%水素化ナトリウム (0.96 g) にジメチルホルムアミド (50 ml) を加えて氷冷下攪拌した。反応液に3-(1-ヒドロキシ-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸・エチルエステル (5.04 g、特開平 3-261752 号明細書記載の方法に従って製造した。) のジメチルホルムアミド (45 ml) 溶液を滴

下し、室温で30分間攪拌した。反応混合溶液に(5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルブロミド(6.46g)のジメチルホルムアミド(50m1)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(6.90g)を得た。

TLC: Rf 0.41(ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

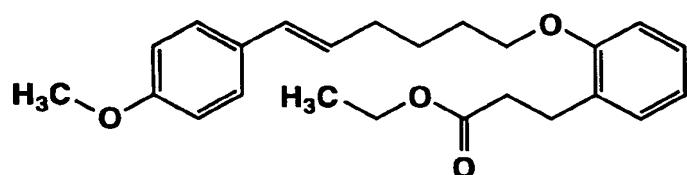
NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 6.69-6.75(3H, m), 6.35(1H, d, J=17.0Hz), 6.08(1H, m), 4.16(2H, q, J=7.2Hz), 3.93(2H, t, J=6.2Hz), 3.85(2H, t, J=6.7Hz), 3.80(3H, s), 2.85-2.95(2H, m), 2.56-2.63(2H, m), 2.21-2.32(2H, m), 1.58-1.90(6H, m), 1.22(3H, t, J=6.7Hz), 1.01(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例9(1)～実施例9(2)

15 実施例9において、3-(1-ヒドロキシ-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸・エチルエステルまたはその誘導体に、(5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルブロミドまたはその誘導体を実施例9と同様にして作用させることにより、下記の本発明化合物を得た。

20 実施例9(1)

3-(1-(5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)ベンゼン-2-イル)プロパン酸・エチルエステル



TLC: Rf 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.15 (2H, d, J=7.4Hz), 6.80-6.89 (4H,

m), 6.36 (1H, d, J=16.2Hz), 6.09 (1H, dd, J=16.2, 7.0Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz),

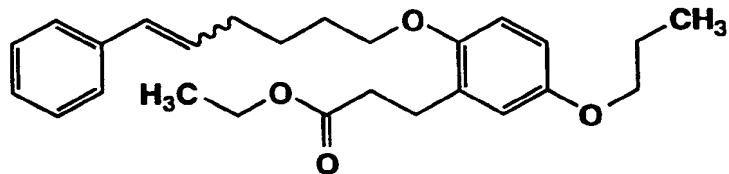
3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 3.80 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=9.4Hz), 2.60 (2H, t, J=8.0Hz),

5 2.27 (2H, q, J=7.0Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 9 (2)

3-(1-((5EZ)-6-フェニル-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸・エチルエステル

10



TLC: Rf 0.57 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.19-7.38 (5H, m), 6.65-6.77 (3H, m), 6.38-6.47 (1H, m), 6.23

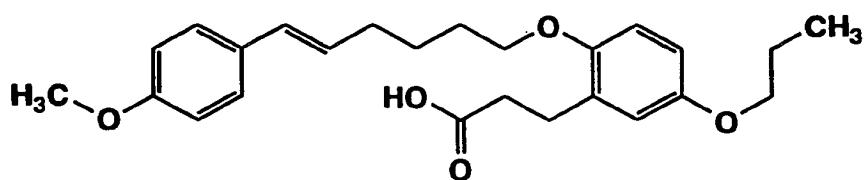
15 (0.5H, dt, J=15.9, 6.5Hz, E-isomer), 5.68 (0.5H, dt, J=11.5, 7.3Hz, Z-isomer), 4.11

(2H, q, J=7.0Hz), 3.81-3.97 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.24-

2.46 (2H, m), 1.59-1.90 (6H, m), 1.18-1.26 (3H, m), 1.02 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 10

20 3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸



実施例 9 で製造した化合物 (5.49 g) をエタノール (38 ml) およびテトラヒドロフラン (62 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (37.4 ml) 5 を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.59 g、特開平 3-261752 号明細書、実施例 2 1 記載化合物) を得た。

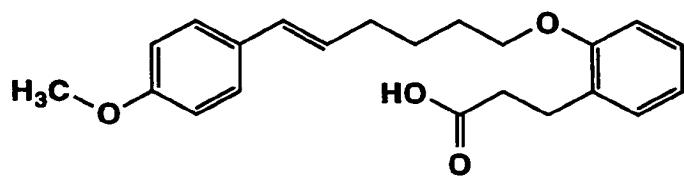
10

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (2)

実施例 9 (1) ~ 9 (2) で製造した化合物を実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

15 実施例 10 (1)

3-(1-(5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)ベンゼン-2-イル)プロパン酸



20

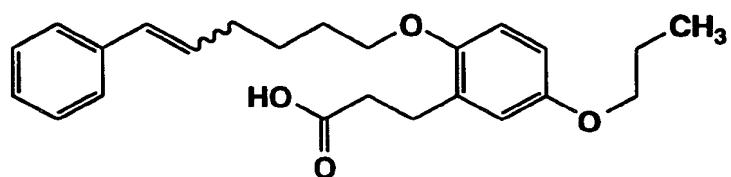
TLC: Rf 0.56 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.16 (2H, d, J=7.4Hz), 6.81-6.90 (4H, m), 6.36 (1H, d, J=16.0Hz), 6.08 (1H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz),

3.80 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.27 (2H, dd, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$), 1.80-1.93 (2H, m), 1.58-1.72 (2H, m)。

実施例 10 (2)

5 3-(1-((5E)-6-フェニル-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル) プロパン酸

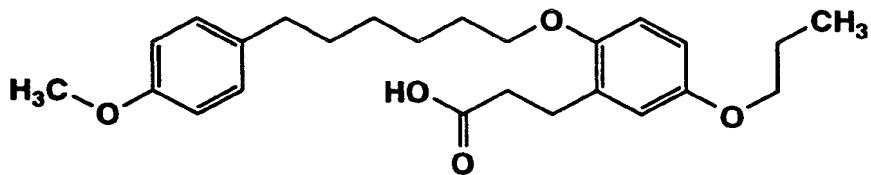


10 TLC: R_f 0.53 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl_3): δ 7.18-7.37 (5H, m), 6.66-6.75 (3H, m), 6.37-6.47 (1H, m),
 Z:6.22 (0.5H, ddd, $J=14.4, 7.2, 7.2\text{Hz}$), E:5.68 (0.5H, ddd, $J=15.8, 6.4, 6.4\text{Hz}$), 3.94
 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.85 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.89-2.96 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m),
 2.23-2.42 (2H, m), 1.58-1.91 (6H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

15

実施例 11

3-(1-(6-(4-メトキシフェニル)ヘキシルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル) プロパン酸



20

実施例 10 で製造した化合物を参考例 4 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.62 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

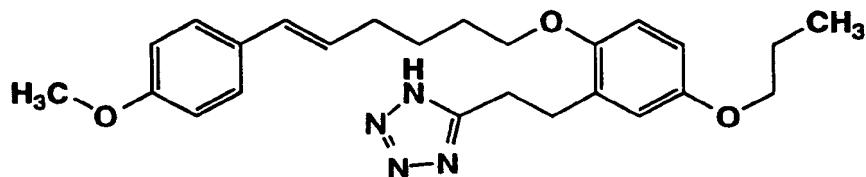
NMR (CDCl₃): δ 7.10 (2H, d, J = 7 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7 Hz), 6.85-6.70 (3H, m), 3.95-3.80 (4H, m), 3.80 (3H, s), 2.90 (2H, br), 2.85 (2H, br), 2.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.85-1.20 (10H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

5

実施例 1.2

1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) - 2 - (2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - プロポキシベンゼン

10



実施例 1.0 で製造した化合物を参考例 1.1 → 参考例 1.2 → 実施例 4 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

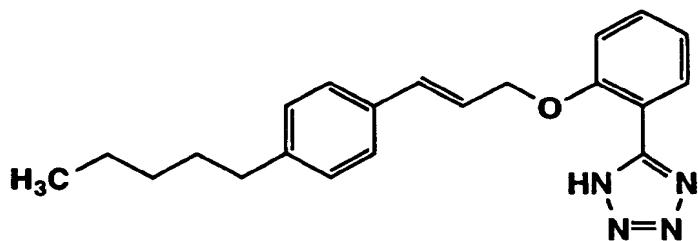
15 TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン:メタノール=20:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 6.65-6.74 (3H, m), 6.32 (1H, d, J=16.0Hz), 6.04 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.79 (2H, t, J=6.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=6.8Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8Hz), 2.23 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.52-1.90 (6H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz)。

20

実施例 1.2 (1)

4 - ((1 E) - 3 - (2 - (テトラゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 1 - プロペニル) - 1 - ペンチルベンゼン



実施例 6 で製造した化合物を実施例 1 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

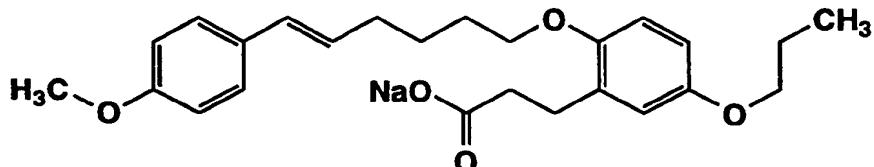
5 TLC: R_f 0.51 (メタノール:クロロホルム=1:10);
 NMR (CDCl₃): δ 8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.54 (1H, ddd, J=2.0, 8.0, 8.0Hz),
 7.36 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.10 (4H, m), 6.81 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt,
 J=16.0, 6.5Hz), 4.94 (2H, d, J=6.5Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.50 (2H, m),
 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.5Hz)。

10

実施例 1 3

3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸・ナトリウム塩

15



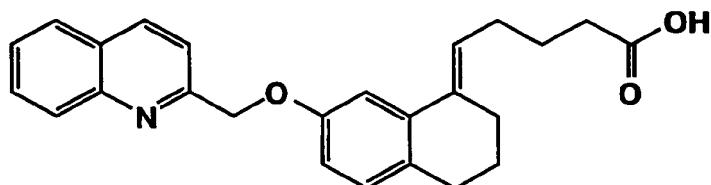
実施例 1 0 で製造した化合物 (5.59 g) の 1,4-ジオキサン (100 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.1 ml) を滴下し、室温で 5 分間攪拌した。反応混合溶液を凍結乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

20 TLC: R_f 0.55 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5Hz), 6.51-6.70 (3H,

m), 6.22 (1H, d, J=16.0Hz), 5.85-6.02 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.68-3.85 (4H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 1.59-1.80 (4H, m), 1.38-1.45 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4Hz)。

5 実施例 1-4

(5E)-5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ペンタン酸



10

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロミド (5.65 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、氷冷下、t-ブロトキシカリウム (2.86 g) を加えて、室温まで昇温し、1時間30分攪拌した。反応混合溶液に 7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (3.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えて、室温で3時間攪拌し、還流下、一晩攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.37 g) を得た。

20 TLC: Rf 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=1:3);

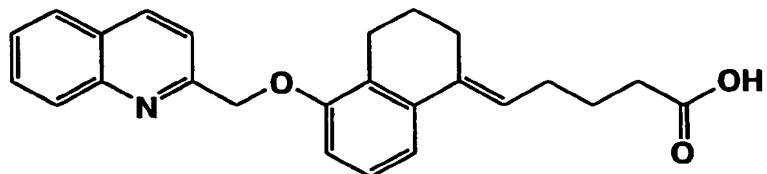
NMR (d_6 -DMSO): δ 8.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.97-8.05 (2H, m), 7.79 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=2.5Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 5.99 (1H, t, J=7.0Hz), 5.37 (2H, s), 2.62 (2H, t, J=6.2Hz), 2.38 (2H, t, J=5.8Hz), 2.11-2.28 (4H, m), 1.57-1.75 (4H, m)。

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (4)

7 - (キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンまたは相当する誘導体に、4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロミドまたは相当する誘導体を実施例 14 と同様に反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

(5 E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸



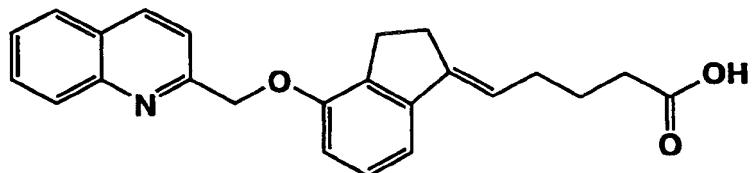
TLC: Rf 0.60 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

15 NMR (CDCl_3): δ 8.20 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.99 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.47 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.29 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m)。

20

実施例 14 (2)

(5 E) - 5 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) 1-インヂリデン) ペンタン酸

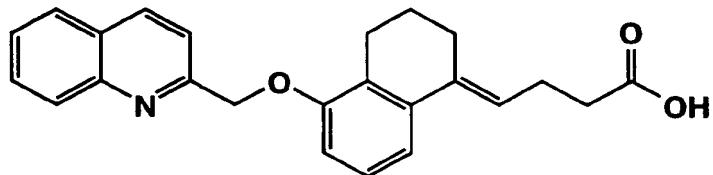


TLC: Rf 0.56 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (d_6 -DMSO): δ 8.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz), 7.20-7.05 (2H, m), 6.83 (1H, m), 5.93 (1H, m), 5.40 (2H, s), 2.98 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.17 (2H, m), 1.67 (2H, m)。

実施例 14 (3)

10 (4E)-4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ブタン酸



15 TLC: Rf 0.65 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

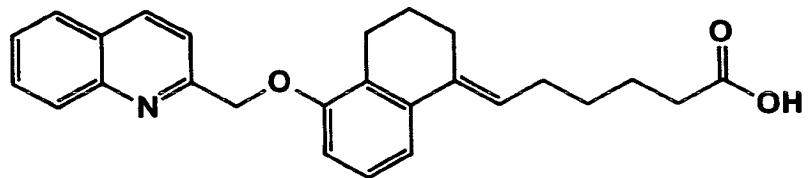
NMR ($CDCl_3$): δ 8.20 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.0, 8.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 5.99 (1H, m), 5.39 (2H, s), 2.89 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.65-2.45 (6H, m), 1.88 (2H, m)。

20

実施例 14 (4)

(6E)-6-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テ

トラヒドロ-1-ナフチリデン) ヘキサン酸

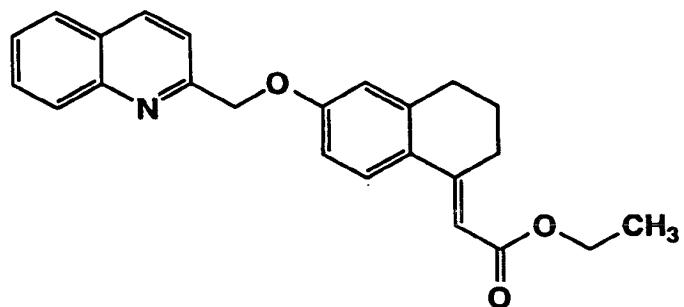


5 TLC: Rf 0.62 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.00 (1H, t, J=7.0Hz), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.5Hz), 2.48 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.5Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 10 7.0Hz), 1.87 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.53 (2H, m)。

実施例 15

(2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル

15



水素化ナトリウム (1.15 g, 62.5%) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、ホスホノ酢酸トリエチル (6.73 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を-30°Cで加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に 6-(キノリン-2-イ

ルメトキシ) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (3.03 g) を室温で加え、80°Cで 1 日攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (530 mg) を得た。

5
TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (dt, J = 2.0, 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

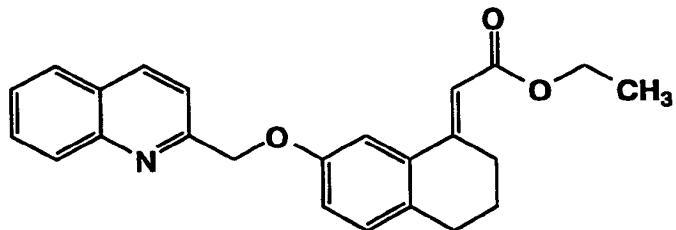
実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (2)

15
実施例 15 と同様の目的の操作を行なうことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 15 (1)

(2E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル

20



TLC : Rf 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

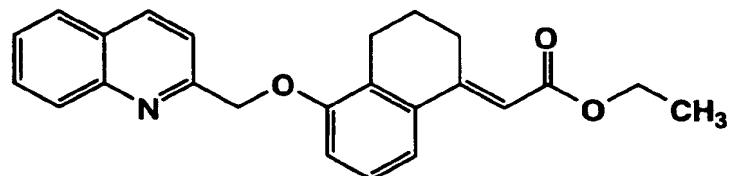
NMR (CDCl₃) : δ 8.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d,

$J=8.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 6.30 (1H, t, $J=1.5\text{Hz}$), 5.40 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.15 (2H, dt, $J=1.5, 6.5\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 1.82 (2H, m), 1.33 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。

5

実施例 15 (2)

(2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル



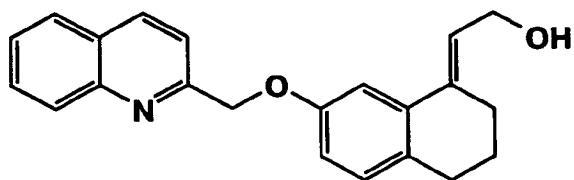
10

TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.21 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)。

参考例 13

(2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) エタノール

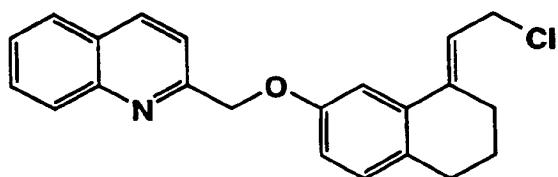


水素化リチウムアルミニウム (19 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に加え、アルゴンガス雰囲気下-78°Cで、実施例15 (1) で製造した化合物 (37.5 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルおよび硫酸マグネシウムを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (32 mg) を得た。

TLC: R_f 0.23 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);
 10 NMR (CDCl₃): δ 8.17 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.80 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.5Hz), 6.98 (1H, d, J=8.5Hz), 6.84 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.14 (1H, t, J=6.5Hz), 5.37 (2H, s), 4.36 (2H, d, J=6.5Hz), 2.68 (2H, t, J=6.5Hz), 2.46 (2H, t, J=5.5Hz), 1.77 (2H, m).

15 参考例14

(2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルクロリド



20

N-クロロスクシンイミド (15 mg) を塩化メチレン (1 mL) に加え、アルゴンガス雰囲気下0°Cで、ジメチルスルフィド (9 μL) を加えた後、参考例

13で製造した化合物(29mg)の塩化メチレン(1ml)溶液を20°Cで加え、0°Cで1時間攪拌した。反応混合溶液に冷飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(25mg)を得た。

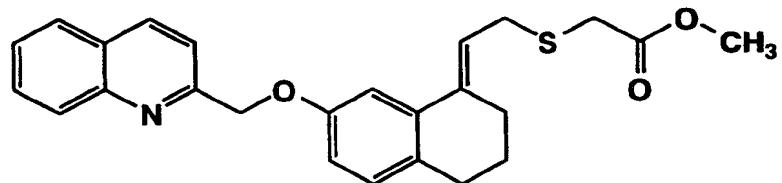
5 TLC: Rf 0.63 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);
 NMR (CDCl₃): δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.5Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 2.5Hz), 6.16 (1H, t, J=6.5Hz), 5.39 (2H, s), 4.27 (2H, d, J=6.5Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.56 (2H, t, J=6.0Hz), 1.83 (2H, m)。

10

実施例1-6

2-(2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ・メチルエステル

15



参考例1-4で製造した化合物(25mg)、チオグリコール酸メチル(9μl)、炭酸カリウム(15mg)およびヨウ化カリウム(2mg)のアセトニトリル(1ml)懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(14mg)を得た。

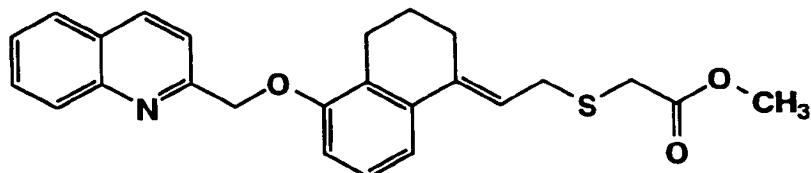
TLC: Rf 0.53 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);
 25 NMR (CDCl₃): δ 8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, d,

J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.6 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz), 6.00 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.47 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.18 (2H, s), 2.72 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 2.51 (2H, t, *J* = 6.1 Hz), 1.81 (2H, tt, *J* = 6.1, 6.1 Hz)。

実施例 1.7

2 - ((2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1 - ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸・メチルエステル

10



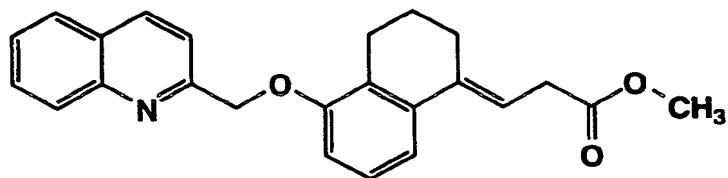
実施例 1.5 (2) で製造した化合物を参考例 1.3 → 参考例 1.4 → 実施例 1.6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H)。

実施例 1.8

25 (3E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テ

トラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸・メチルエステル



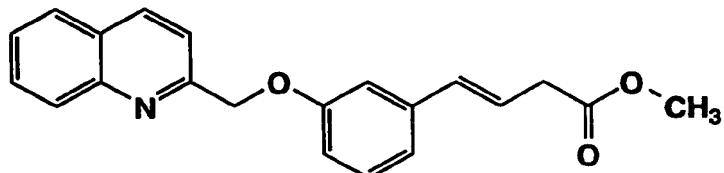
5 5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.52 g) および3-カルボキシプロピルトリフェニルホスホニウムプロミド (1.76 g) をテトラヒドロフラン (15m l) およびジメチルスルホキシド (15m l) に溶解し、水素化ナトリウム (0.4 g, 60%) を0°Cで加え、1時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで昇温後、5時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、エーテルで洗浄後、水層を塩酸で中和し、混合溶媒（酢酸エチル：ヘキサン=1:1）で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム=1:100）で精製した。精製物をジメチルホルムアミド (5m l) に溶解し、ヨウ化メチル (0.31m l)、炭酸カリウム (276m g) を加え、2時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、混合溶媒（酢酸エチル：ヘキサン=1:1）で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9:1）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (51m g) を得た。

20 TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル：ヘキサン=1:3)；
 NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)。

実施例 18 (1)

(3E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタ-3-エン酸・メチルエステル

5

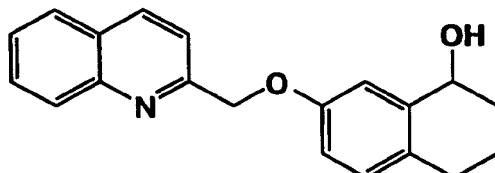


実施例 18 と同様の目的の操作を行なうことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

10 TLC: R_f 0.42 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR ($CDCl_3$): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H),
 15 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H),
 3.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

参考例 15

2-(1-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル
 20 オキシメチル)キノリン



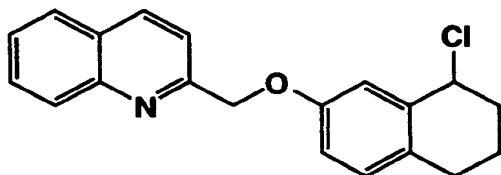
7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (309 mg) をメタノール (5 ml) に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (311 mg) を得た。

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.73 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 4H)。

15 参考例 1.6

2-(1-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシメチル)キノリン



20

参考例 1.5 で製造した化合物 (300 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.22 ml) を室温で加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (355 mg) を得た。

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d,

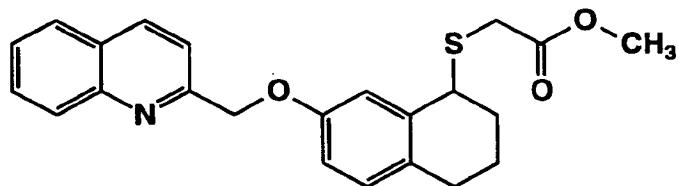
$J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.08 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.95-2.60 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 3H), 1.84 (m, 1H)。

5

実施例 1.9

2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチルチオ)酢酸・メチルエステル

10



参考例 1.6 で製造した化合物を、実施例 1.6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.22 (酢酸エチル:ヘキサン = 1:2);

15 NMR ($CDCl_3$): δ 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.78 (m, 1H)。

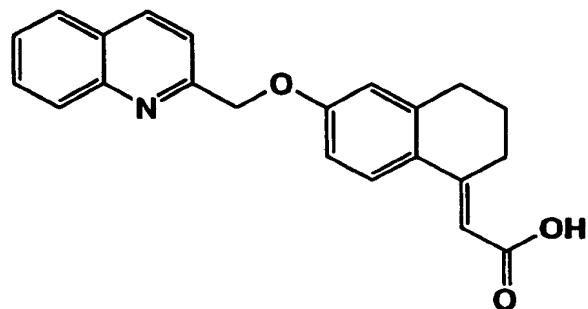
実施例 2.0～実施例 2.0 (7)

実施例 1.5～実施例 1.5 (2)、実施例 1.6、実施例 1.7、実施例 1.8～実施例 1.8 (1) および実施例 1.9 で製造した化合物を、実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 2 0

(2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

5

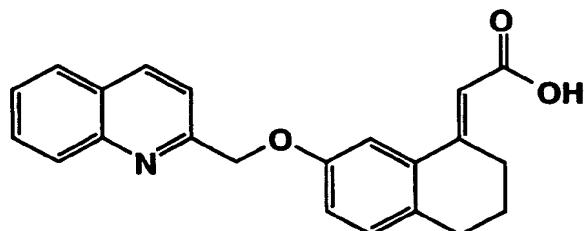


TLC: Rf 0.65 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.62 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.20 (1H, s), 5.40 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=6.0Hz), 2.74 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m).

実施例 2 0 (1)

(2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

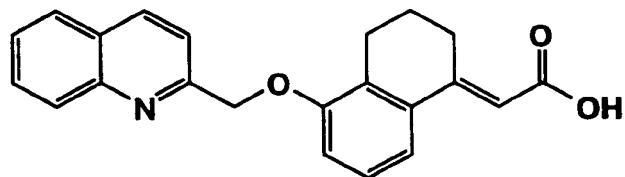


TLC: Rf 0.56 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);
 NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 6.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m)。

実施例 20 (2)

(2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸

10

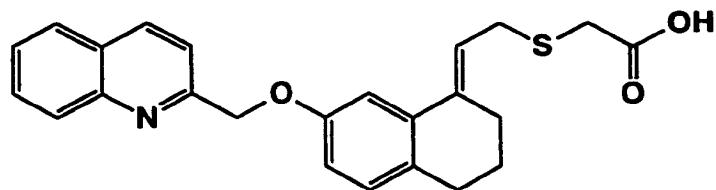


TLC: Rf 0.45 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 6.31 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.85 (2H, t, J=6.0Hz), 1.82 (2H, m)。

20 実施例 20 (3)

2-(2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ)酢酸

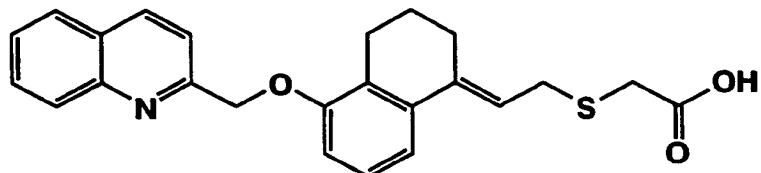


TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 8.30 (1H, d, J = 9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.5, 7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.40 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.20 (2H, s), 2.75 (2H, t, J = 6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 6 Hz), 1.80 (2H, tt, J = 6, 6 Hz)。

10 実施例 20 (4)

2-((2E)-2-((5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ)酢酸



15

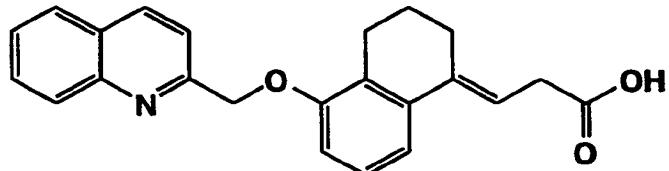
TLC : Rf 0.41 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.37 (2H, s), 3.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.21 (2H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.79 (2H, m)。

実施例 20 (5)

(3E)-3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)プロパン酸

5

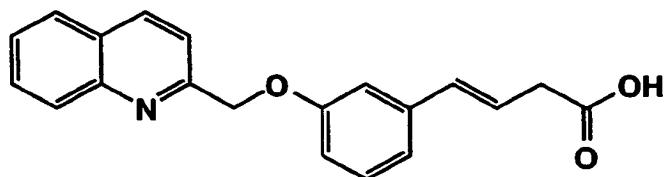


TLC: Rf 0.29 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.42 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 6.14 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 2.80 (2H, t, J=6.5Hz), 2.42 (2H, t, J=6.0Hz), 1.78 (2H, m)。

実施例 20 (6)

15 (3E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタ-3-エン酸



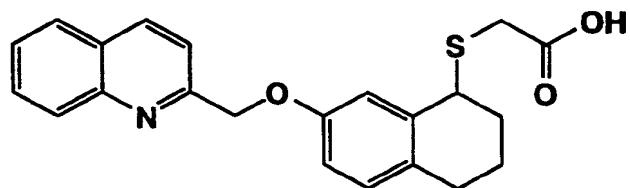
20 TLC: Rf 0.38 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =

8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 16.0, 6.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H)。

5 実施例 2 0 (7)

2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチルチオ)酢酸



10

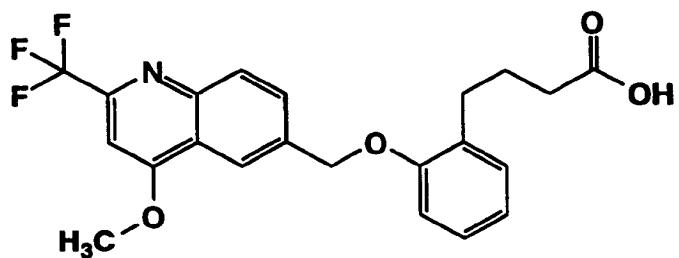
TLC: Rf 0.22 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100)；

NMR (DMSO-d₆): δ 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

15 6.87 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.68 (m, 1H)。

実施例 2 1

4-(2-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸



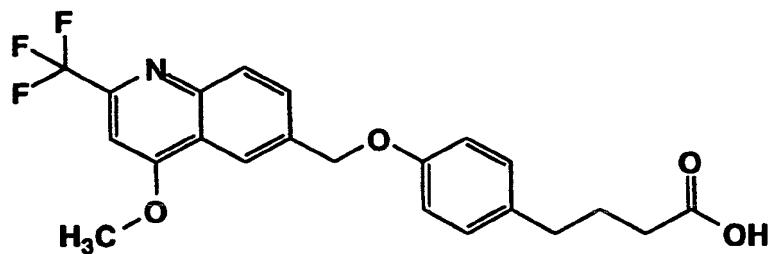
実施例 1 (44) で製造した化合物 (685m g) をメタノール (20m l) に溶解し、ナトリウムメトキシド (270m g) を加え、2時間加熱還流した。反応混合溶液を室温まで冷却後、濃縮した。残留物を混合溶媒 (メタノール：テトラヒドロフラン=2:1、15m l) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5m l) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (319m g) を得た。

TLC: Rf 0.49 (クロロホルム：メタノール=15:1)；

NMR (CDCl_3) : δ 8.31 (1H, br), 8.17 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.23-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.98-6.88 (2H, m), 5.27 (2H, s), 4.12 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.40 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.99 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$)。

実施例 2 1 (1)

4-(4-(4-(4-(4-(4-(2-hydroxybutyl)phenyl)ethoxy)phenyl)methyl)-2-(trifluoromethyl)quinoxaline-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸



実施例 1 (40) で製造した化合物を実施例 21 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

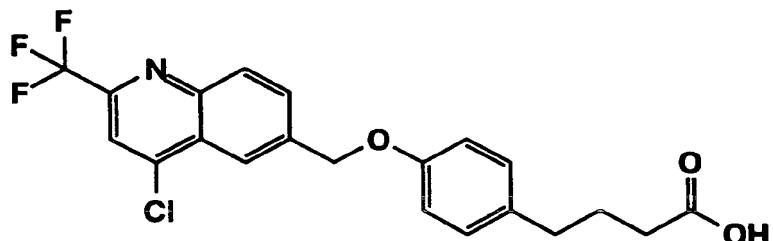
5 TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=10:1);
 NMR (CDCl_3): δ 8.30 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 6.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 4.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.93 (2H, tt, $J=7.5, 7.5\text{Hz}$)。

10

实施例 2.2

4-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸

15



実施例1(40)で製造した化合物(0.38g)をジメチルスルフォキシド(12m1)に溶解し、リン酸の緩衝溶液(12m1)およびエステラーゼ(800 μ l、シグマ社製)を加えて、室温で2日間攪拌した。反応混合溶液を希塩酸でpH3～4に調製し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄

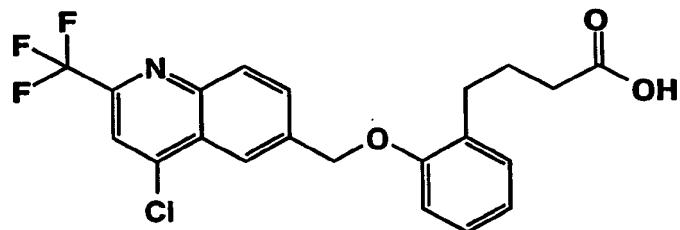
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:5）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（0.21 g）を得た。

TLC: R_f 0.43 (酢酸エチル)；

5 NMR (CDCl₃) : δ 8.35 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.84 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 5.30 (2H, s), 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.94 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz)。

実施例 2 2 (1)

10 4-(2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸



15 実施例 1 (4-4) で製造した化合物を実施例 2 2 と同様の目的の操作に付することにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

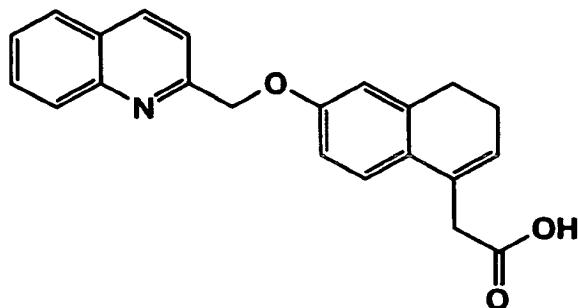
TLC: R_f 0.73 (酢酸エチル)；

NMR (CDCl₃) : δ 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.33 (s, 2H),

20 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

実施例 2 3

2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)酢酸

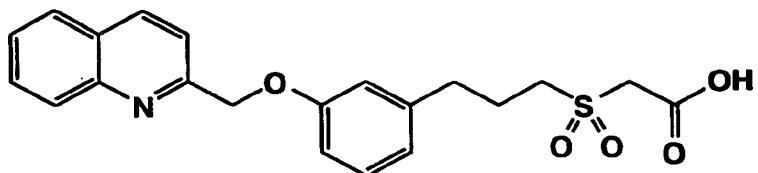


実施例 1 5 で製造した化合物 (373m g) をエタノール (5m l) に溶解し、
 5 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0m l) を室温で加え、一晩攪拌した。反応混合溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0m l) を加え、8時間攪拌した。反応混合溶液を塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (13
 10 m g) を得た。

TLC : R_f 0.60 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;
 NMR (DMSO-d₆+CD₃OD) : δ 8.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.99
 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.79 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.61 (1H, m), 7.09 (1H, d,
 $J=8.5$ Hz), 6.95-6.80 (2H, m), 5.83 (1H, t, $J=4.5$ Hz), 5.36 (2H, s), 3.34 (2H, s), 2.69
 15 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 2.21 (2H, m)。

実施例 2 4

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルスルホニル) 酢酸



実施例 3 (23) で製造した化合物 (50m g) を混合溶媒 (テトラヒドロフラン:水=2:1、3m l) に溶解し、オキソン (167m g) を加え、室温で5時間
5 搅拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(40m g)を得た。

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール=4:1);

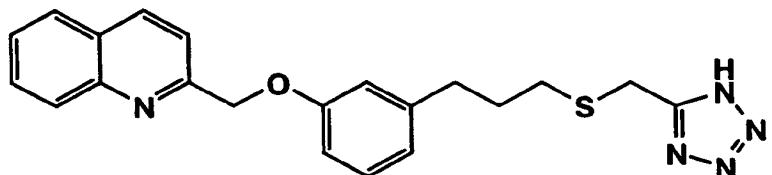
NMR (DMSO-d₆): δ 8.40 (1H, d, J = 8 Hz), 8.05-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70-7.60 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.00-6.80 (3H, m), 5.35 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.30 (2H, t, J = 9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 9 Hz), 2.00 (2H, m)。

実施例 25～実施例 25 (1)

実施例 3 (23) および実施例 14 (1) で製造した化合物を参考例 11 →
15 参考例 12 → 実施例 4 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 25

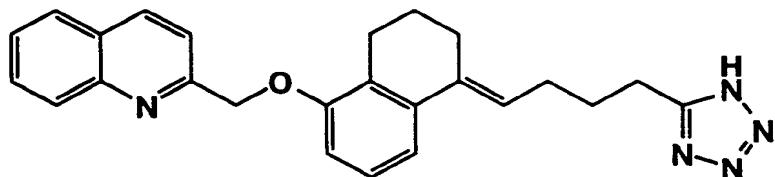
2-(3-(3-(1H-テトラゾール-5-イルメチルチオ)プロピル)フ
20 ェノキシメチル)キノリン



TLC : Rf 0.12 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.31 (1H, d, J=8.5Hz), 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.90-6.65 (3H, m), 5.45 (2H, s), 4.03 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.0Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.82 (2H, m)。

実施例 2.5 (1)

5 - ((4E)-4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,10-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ブチル)-1H-テトラゾール



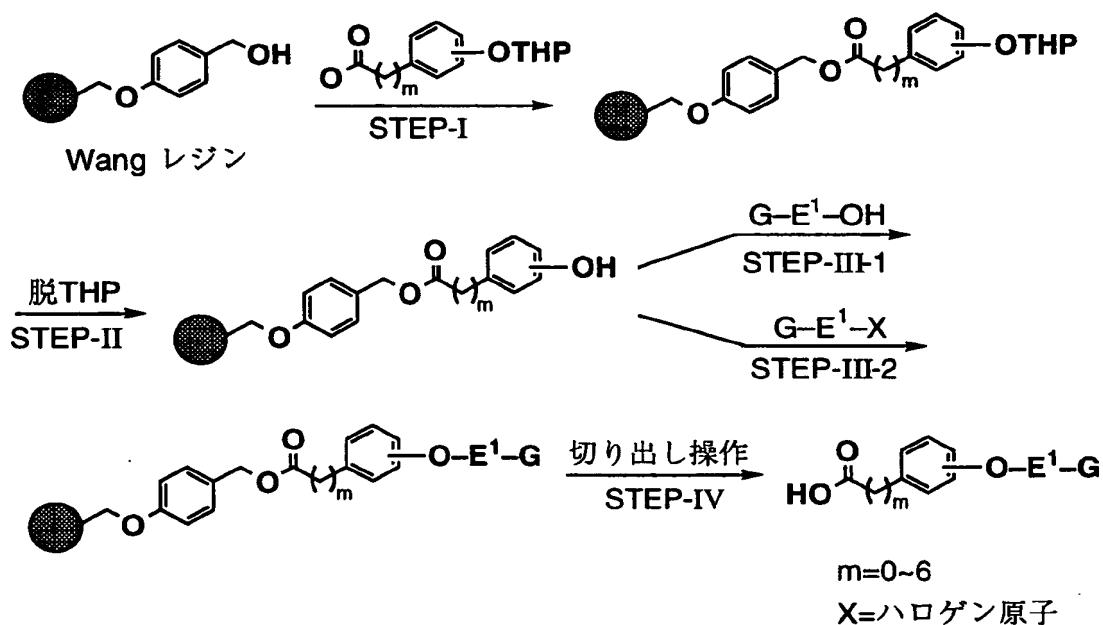
TLC : Rf 0.29 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;
 15 NMR (CDCl₃) : δ 8.23 (1H, d, J=8.5Hz), 8.06 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.73 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.70 (1H, d, J=7.5Hz), 5.84 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (2H, t, J=5.0Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.93 (2H, m), 1.72 (2H, m)。

実施例 2.6 : 固相合成

固相合成の手法を用いて、以下の実施例 2.6-1 ~ 実施例 2.6-236 の化合物を合成した。

固相合成の概略工程式を以下に示す。

固相合成概略工程式



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

具体的には、反応は以下の条件で行なった。

工程-I (STEP-I) : レジン (樹脂) へのフェノール誘導体の導入

レジンへのフェノール誘導体の導入は、Wangレジン (商品名、1当量) をジメチルホルムアミドに懸濁し、続いてTHP (テトラヒドロピラニル) 基で保護されたフェノール誘導体 (5当量) 、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル) -カルボジイミド (EDC、5当量) 、ジメチルアミノピリジン (DMAP、1当量) 、ジイソプロピルエチルアミン (6当量) を加え、室温で15時間振とうすることにより行なった。

15

工程-II (STEP-II) : THP基の脱保護反応

THP基の脱保護は、STEP-Iで得られたレジン（1当量）をエタノールに懸濁し、p-トルエンスルホン酸（0.2当量）を加え、60°Cで8時間振とうすることにより行なった。

5 工程-III-1 (STEP-III-1) : ミツノブ反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン（1当量）、G-E¹-OH（5当量）、トリフェニルホスフィン（5当量）を塩化メチレンに懸濁し、続いて、ジエチルアゾジカルボキシレート（5当量）を半量ずつ加えた後、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化を行なった。

10

工程-III-2 (STEP-III-2) : Williamson反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン（1当量）、G-E¹-X（5当量）、炭酸セシウム（10当量）およびヨウ化ナトリウム（5当量）をジメチルホルムアミドに懸濁し、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化反応を行なった。

15

工程-IV (STEP-IV) : 切り出し操作

STEP-III-1 または STEP-III-2 で得られたレジン（1当量）を0.2 Nナトリウムメトキシド（メタノール：テトラヒドロフラン=1:4、過剰）溶液に懸濁し、室温で15時間振とうした。続いて、2 N水酸化ナトリウム水溶液（過剰）を加え、8時間振とうした。反応混合溶液をイオン交換樹脂により中和した後、ろ過を行ない、レジンを除去した。ろ液を濃縮することにより本発明化合物を得た。

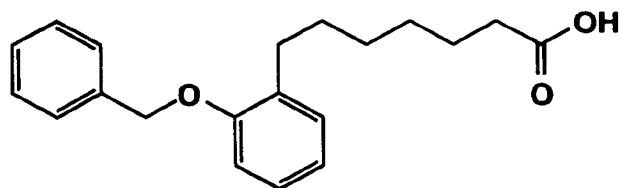
25 上記方法を用いて、以下の実施例26-1～実施例26-236の化合物を合成した。構造式および物性データを以下の表22～表30に示す。

なお、G-E¹-X または G-E¹-OH で表わされる化合物は市販化合物であるか、または公知の方法により製造することができる。

なお、各表中のTLC値はクロロホルム：メタノール=10:1の展開溶媒で測定

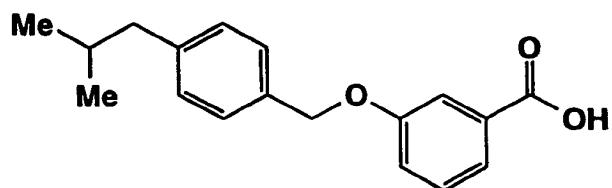
した。また、表22～表30中、1から41の番号で表わされるG-E¹ーの構造式は表19～表21に示したものと意味する（各表中、Meはメチル基を表わし、t-Buはt-ブチル基を表わし、n-Penはn-ペンチル基を表わし、n-Buはn-ブチル基を表わす。）。

5 例えれば、表22中、実施例26-1で製造された化合物は以下の構造式



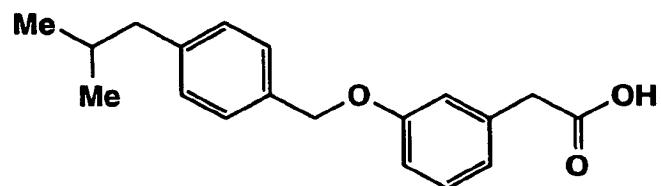
を表わし、

10 表28中、実施例26-270で製造された化合物は以下の構造式



を表わし、

15 表28中、実施例26-271で製造された化合物は以下の構造式



を表わす。

表19

G-E¹- の構造式

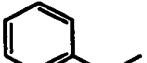
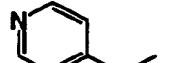
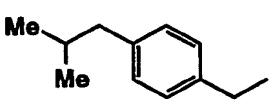
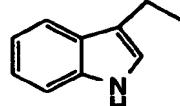
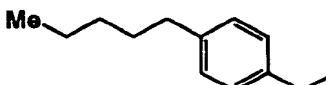
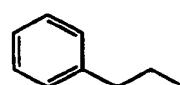
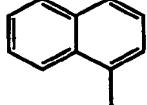
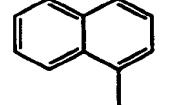
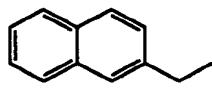
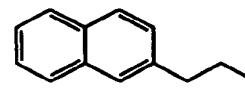
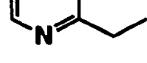
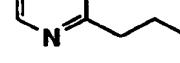
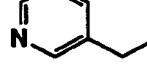
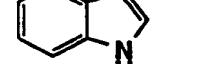
番号	構造式	番号	構造式
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 20

G-E¹- の構造式

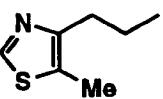
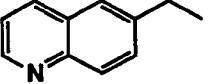
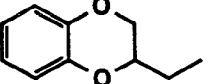
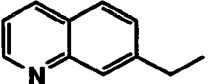
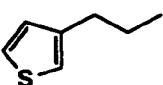
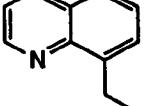
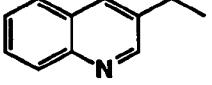
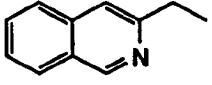
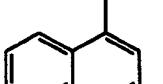
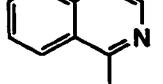
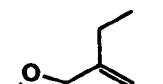
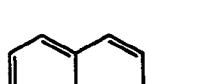
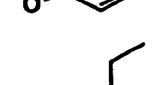
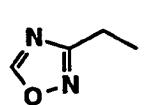
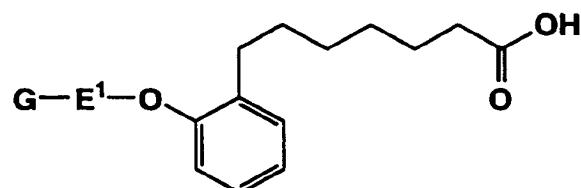
番号	構造式	番号	構造式
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

表21

G-E¹⁻ の構造式

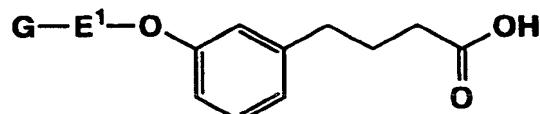
番号	構造式	番号	構造式
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35			

表 2 2



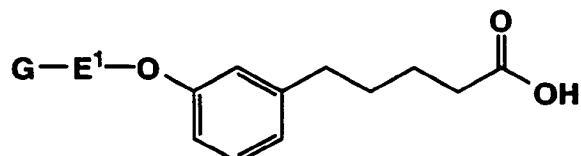
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-1	1	0.59	26-22	22	0.44
26-2	2	0.59	26-23	23	0.52
26-3	3	0.59	26-24	24	0.50
26-4	4	0.56	26-25	25	0.54
26-5	5	0.56	26-26	26	0.46
26-6	6	0.47	26-27	27	0.60
26-7	7	0.39	26-28	28	0.61
26-8	8	0.34	26-29	29	0.60
26-9	9	0.27	26-30	30	0.62
26-10	10	0.52	26-31	31	0.71
26-11	11	0.52	26-32	32	0.42
26-12	12	0.54	26-33	33	0.48
26-13	13	0.48	26-34	34	0.55
26-14	14	0.35	26-35	35	0.55
26-15	15	0.45	26-36	36	0.48
26-16	16	0.50	26-37	37	0.52
26-17	17	0.63	26-38	38	0.47
26-18	18	0.51	26-39	39	0.41
26-19	19	0.43	26-40	40	0.19
26-20	20	0.63	26-41	41	0.57
26-21	21	0.52			

表23



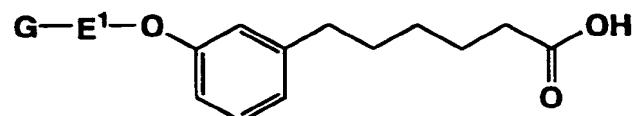
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-42	1	0.52	26-63	23	0.47
26-43	2	0.54	26-64	24	0.47
26-44	3	0.54	26-65	25	0.49
26-45	4	0.52	26-66	26	0.40
26-46	5	0.52	26-67	28	0.54
26-47	6	0.39	26-68	29	0.55
26-48	7	0.36	26-69	30	0.60
26-49	8	0.32	26-70	31	0.66
26-50	9	0.22	26-71	32	0.37
26-51	10	0.48	26-72	33	0.46
26-52	11	0.48	26-73	34	0.53
26-53	12	0.48	26-74	35	0.52
26-54	13	0.40	26-75	36	0.40
26-55	14	0.24	26-76	38	0.45
26-56	15	0.40	26-77	39	0.38
26-57	16	0.46	26-78	40	0.17
26-58	17	0.53	26-79	41	0.54
26-59	19	0.40			
26-60	20	0.54			
26-61	21	0.49			
26-62	22	0.46			

表 2 4



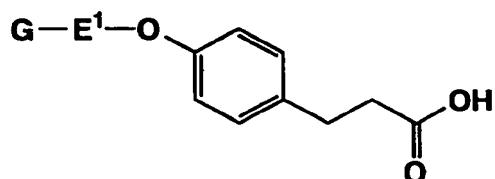
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-80	1	0.52	26-101	22	0.47
26-81	2	0.54	26-102	23	0.49
26-82	3	0.54	26-103	24	0.47
26-83	4	0.52	26-104	25	0.50
26-84	5	0.52	26-105	26	0.40
26-85	6	0.39	26-106	28	0.59
26-86	7	0.36	26-107	29	0.57
26-87	8	0.32	26-108	30	0.60
26-88	9	0.22	26-109	31	0.63
26-89	10	0.49	26-110	32	0.39
26-90	11	0.49	26-111	33	0.47
26-91	12	0.49	26-112	34	0.53
26-92	13	0.45	26-113	35	0.53
26-93	14	0.30	26-114	36	0.46
26-94	15	0.45	26-115	37	0.48
26-95	16	0.48	26-116	38	0.45
26-96	17	0.55	26-117	39	0.40
26-97	18	0.41	26-118	40	0.17
26-98	19	0.41	26-119	41	0.55
26-99	20	0.56			
26-100	21	0.50			

表 25



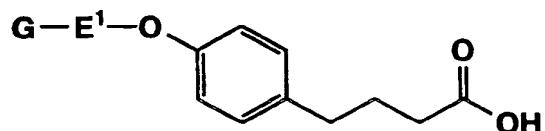
実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	TLC 値
26-120	2	0.58	26-141	26	0.42
26-121	3	0.58	26-142	28	0.59
26-122	4	0.58	26-143	29	0.59
26-123	7	0.42	26-144	30	0.60
26-124	8	0.39	26-145	31	0.63
26-125	9	0.32	26-146	32	0.39
26-126	10	0.51	26-147	33	0.47
26-127	11	0.51	26-148	34	0.54
26-128	12	0.52	26-149	35	0.54
26-129	13	0.49	26-150	36	0.47
26-130	14	0.33	26-151	37	0.48
26-131	15	0.47	26-152	38	0.46
26-132	16	0.50	26-153	39	0.40
26-133	17	0.61	26-154	40	0.18
26-134	19	0.47	26-155	41	0.55
26-135	20	0.62			
26-136	21	0.51			
26-137	22	0.48			
26-138	23	0.50			
26-139	24	0.47			
26-140	25	0.52			

表 2 6



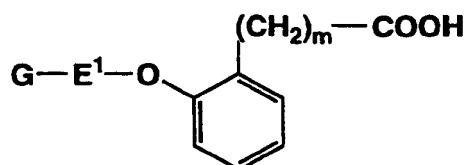
実施例番号	$\text{G}-\text{E}^1-$	TLC 値	実施例番号	$\text{G}-\text{E}^1-$	TLC 値
26-156	1	0.45	26-177	22	0.40
26-157	2	0.46	26-178	23	0.40
26-158	3	0.46	26-179	24	0.40
26-159	4	0.45	26-180	25	0.35
26-160	5	0.45	26-181	26	0.32
26-161	6	0.33	26-182	28	0.48
26-162	7	0.34	26-183	29	0.53
26-163	8	0.34	26-184	30	0.60
26-164	9	0.22	26-185	31	0.64
26-165	10	0.49	26-186	32	0.31
26-166	11	0.49	26-187	33	0.37
26-167	12	0.50	26-188	34	0.42
26-168	13	0.38	26-189	35	0.45
26-169	14	0.19	26-190	36	0.34
26-170	15	0.38	26-191	37	0.37
26-171	16	0.44	26-192	38	0.44
26-172	17	0.51	26-193	39	0.31
26-173	18	0.37	26-194	40	0.09
26-174	19	0.37			
26-175	20	0.52			
26-176	21	0.45			

表 27



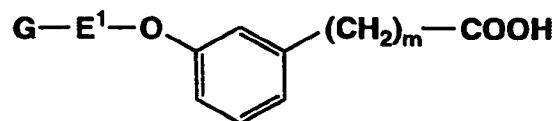
実施例番号	$\text{G}-\text{E}^1-$	TLC 値	実施例番号	$\text{G}-\text{E}^1-$	TLC 値
26-195	1	0.45	26-216	22	0.44
26-196	2	0.47	26-217	23	0.45
26-197	3	0.47	26-218	24	0.47
26-198	4	0.45	26-219	25	0.49
26-199	5	0.45	26-220	26	0.40
26-200	6	0.33	26-221	27	0.58
26-201	7	0.34	26-222	28	0.54
26-202	8	0.34	26-223	29	0.53
26-203	9	0.22	26-224	31	0.66
26-204	10	0.49	26-225	32	0.37
26-205	11	0.50	26-226	33	0.46
26-206	12	0.50	26-227	34	0.53
26-207	13	0.39	26-228	35	0.52
26-208	14	0.24	26-229	36	0.40
26-209	15	0.39	26-230	37	0.48
26-210	16	0.44	26-231	38	0.45
26-211	17	0.53	26-232	39	0.40
26-212	18	0.39	26-233	40	0.17
26-213	19	0.39	26-234	41	0.54
26-214	20	0.54			
26-215	21	0.49			

表 28



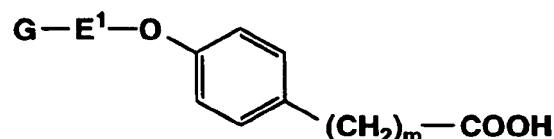
実施例番号	G-E ¹ -	m	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	m	TLC 値
26-235	2	1	0.55	26-253	12	4	0.49
26-236	2	2	0.53	26-254	12	5	0.51
26-237	2	3	0.54	26-255	16	1	0.45
26-238	2	4	0.54	26-256	16	2	0.45
26-239	2	5	0.54	26-257	16	3	0.45
26-240	4	1	0.49	26-258	16	4	0.46
26-241	4	2	0.51	26-259	16	5	0.48
26-242	4	3	0.52	26-260	23	1	0.46
26-243	4	4	0.52	26-261	23	2	0.41
26-244	4	5	0.52	26-262	23	3	0.47
26-245	5	1	0.49	26-263	23	4	0.48
26-246	5	2	0.51	26-264	23	5	0.50
26-247	5	3	0.52	26-265	39	1	0.33
26-248	5	4	0.52	26-266	39	2	0.33
26-249	5	5	0.52	26-267	39	3	0.38
26-250	12	1	0.48	26-268	39	4	0.40
26-251	12	2	0.48	26-269	39	5	0.40
26-252	12	3	0.48				

表 29



実施例 番号	G-E ¹ -	m	TLC 値	実施例 番号	G-E ¹ -	m	TLC 値
26-270	2	0	0.58	26-284	12	2	0.48
26-271	2	1	0.53	26-285	12	6	0.54
26-272	2	2	0.53	26-286	16	0	0.41
26-273	2	6	0.59	26-287	16	1	0.46
26-274	4	0	0.54	26-288	16	2	0.46
26-275	4	1	0.47	26-289	16	6	0.51
26-276	4	2	0.48	26-290	23	0	0.34
26-277	4	6	0.58	26-291	23	1	0.30
26-278	5	0	0.54	26-292	23	2	0.40
26-279	5	1	0.47	26-293	23	6	0.52
26-280	5	2	0.49	26-294	39	0	0.36
26-281	5	6	0.58	26-295	39	1	0.24
26-282	12	0	0.48	26-296	39	2	0.31
26-283	12	1	0.47	26-297	39	6	0.41

表30



実施例番号	G-E ¹ -	m	TLC 値	実施例番号	G-E ¹ -	m	TLC 値
26-298	2	0	0.49	26-314	12	1	0.47
26-299	2	1	0.40	26-315	12	6	0.54
26-300	2	4	0.51	26-316	16	0	0.44
26-301	2	5	0.52	26-317	16	1	0.44
26-302	2	6	0.58	26-318	16	4	0.48
26-303	4	0	0.49	26-319	16	6	0.50
26-304	4	1	0.40	26-320	23	0	0.38
26-305	4	4	0.49	26-321	23	1	0.32
26-306	4	5	0.52	26-322	23	4	0.48
26-307	4	6	0.58	26-323	23	5	0.50
26-308	5	0	0.44	26-324	23	6	0.52
26-309	5	1	0.40	26-325	39	0	0.33
26-310	5	4	0.48	26-326	39	1	0.24
26-311	5	5	0.52	26-327	39	4	0.40
26-312	5	6	0.58	26-328	39	5	0.40
26-313	12	0	0.48	26-329	39	6	0.41

〔製剤例〕

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 100 mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

5 · 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

..... 10.0 g

· 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) 0.2 g

· ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g

· 微結晶セルロース 9.7 g

10

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中、20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

15 · 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

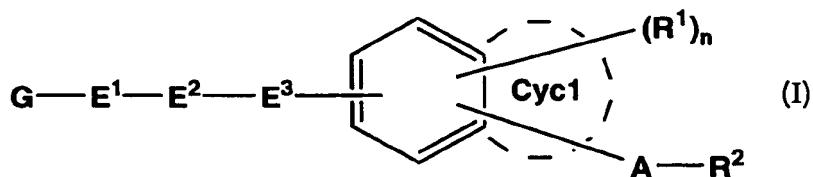
..... 2 g

· マンニット 5 g

· 蒸留水 1000 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、

R¹は

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) C 1～8 アルコキシ基、
- 10 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R²は

- 1) -COOR³基 (基中、R³は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) 、または
- 15 2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1～8 アルキレン基 (前記C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、-SO- 基、-SO₂- 基、-O- 基または -NR⁴- 基 (基中、R⁴は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、
- 20 3) C 2～8 アルケニレン基 (前記C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は -S- 基、-SO- 基、-SO₂- 基、-O- 基または -NR⁵- 基 (基中、R⁵は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ

って置き換えられてもよい。) を表わし、

4) --- 基、

5) $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})$ 基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の1個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または

5 $-\text{NR}^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、または

6) $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})$ 基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の1個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

10 から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

Gは

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (v) から選択される1 ~ 4個の基で置換されてもよい。

15 (i) C 1 ~ 8 アルキル基、

(ii) C 1 ~ 8 アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基) 、

20 E¹は

1) 単結合、

2) C 1 ~ 8 アルキレン基、

3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または

4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、

25 E²は

1) $-\text{O}-$ 基、

2) $-\text{S}-$ 基、または

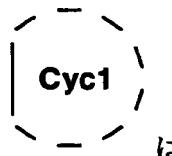
3) $-NR^8-$ 基 (基中、 R^8 は水素原子、または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) を表わし、

E^3 は

1) 単結合、または

5 2) $C 1 \sim 8$ アルキレン基を表わし、

n は 0 または 1 を表わし、



は

1) 環が存在しないか、または

2) 飽和、一部飽和または不飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わす。

10 ただし、

(1) E^1 および E^3 は同時に単結合を表わさないものとする。

(2) A が

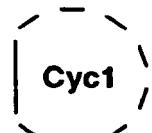
4) --- 基、

5) $\text{---}(C 1 \sim 8 \text{ アルキレン})-$ 基 (前記 $C 1 \sim 8$ アルキレン基の 1 個

15 の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6) $\text{---}(C 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})-$ 基 (前記 $C 2 \sim 8$ アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または

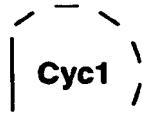
20 $-NR^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



は飽和または一部飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わし、かつ A は

C y c 1 環にのみ結合するものとする。

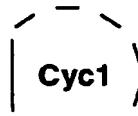
(3) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が -S- 基、 -SO- 基、 -SO₂- 基、 -O- 基または -NR⁴- 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



5 が環を表わさず、かつ E³ が単結合を表わす場合、E¹ は C₃ ~ 5 アルキレン基、C₃ ~ 5 アルケニレン基、または C₃ ~ 5 アルキニレン基を表わさないものとする。

(4) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が -S- 基、 -SO- 基、 -SO₂- 基、 -O- 基または -NR⁴- 基で置き換えられたエチ

10 レン基を表わし、かつ



が環を表わさず、かつ E¹ が単結合を表わす場合、E³ は C₃ ~ 5 アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

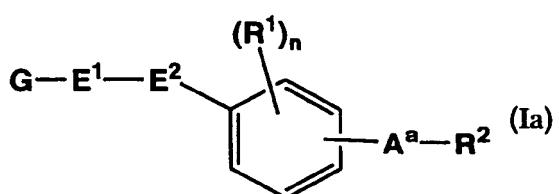
15

2. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 α 型制御剤。

20 3. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤および/または脂質低下剤。

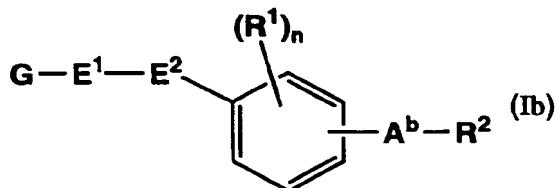
4. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、または糖尿病やシンドローム X のリスクファクター軽減剤。

5. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (Ia)



15 (式中、A^aはC3～7アルキレン基またはC3～7アルケニレン基を表わし、他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

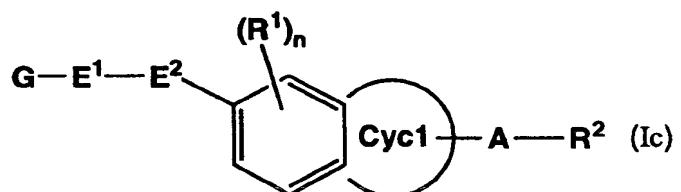
20 6. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(Ib)



(式中、 A^b はC 3～7アルキレン基(前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基から選択される基によって置き換えられている。)またはC 3～7アルケニレン基(前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

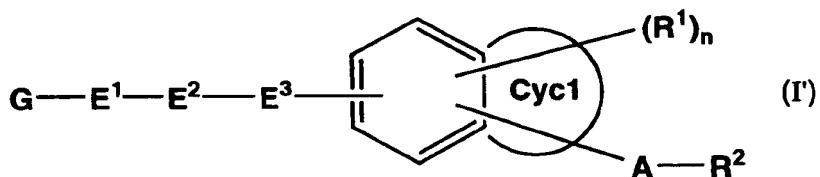
7. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物のうち、一般式(Ic)

15



(式中、すべての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

8. 一般式 (I')



5

(式中、

R¹は

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) C 1～8 アルコキシ基、
- 10 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R²は

- 1) -COOR³基 (基中、R³は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、または
- 15 2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1～8 アルキレン基 (前記C 1～8 アルキレン基の1個の炭素原子は
- 20 -S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁴-基 (基中、R⁴は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、
- 3) C 2～8 アルケニレン基 (前記C 2～8 アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁵-基 (基中、R⁵は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ

って置き換えられてもよい。) を表わし、

- 4) --- 基、
- 5) $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})$ 基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の1個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または
- 5) $-\text{NR}^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、または
- 6) $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})$ 基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の1個の炭素原子は $-\text{S}-$ 基、 $-\text{SO}-$ 基、 $-\text{SO}_2-$ 基、 $-\text{O}-$ 基または $-\text{NR}^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

Gは

- 1) 炭素環基、または
- 2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (v) から選択される1 ~ 4個の基で置換されてもよい。

- 15 (i) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (ii) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- (iii) ハロゲン原子、
- (iv) トリフルオロメチル基、
- (v) ニトロ基) 、

- 20 E¹は
 - 1) 単結合、
 - 2) C 1 ~ 8 アルキレン基、
 - 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または
 - 4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、
- 25 E²は
 - 1) $-\text{O}-$ 基、
 - 2) $-\text{S}-$ 基、または

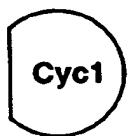
3) $-NR^8-$ 基 (基中、 R^8 は水素原子、 または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) を表わし、

E^3 は

1) 単結合、 または

5 2) $C1 \sim 8$ アルキレン基を表わし、

n は 0 または 1 を表わし、



は飽和、 一部飽和または不飽和の 5 ~ 7 頂の炭素環を表わす。

ただし、

(1) E^1 および E^3 は同時に単結合を表わさないものとし、

10 (2) A が

4) --- 基、

5) $\text{---}(C1 \sim 8 \text{ アルキレン})-$ 基 (前記 $C1 \sim 8$ アルキレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^6-$ 基 (基中、 R^6 は水素原子、 または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。))

15 から選択される基によって置き換えられてもよい。) 、 または

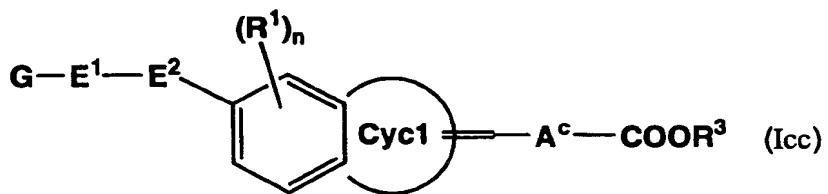
6) $\text{---}(C2 \sim 8 \text{ アルケニレン})-$ 基 (前記 $C2 \sim 8$ アルケニレン基の 1 個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^7-$ 基 (基中、 R^7 は水素原子、 または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。)) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、 A は

20 $Cyc1$ 環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、 それらの非毒性塩、 それらの酸付加塩、 またはそれらの水和物。

9. 請求の範囲 8 記載の一般式 (I') で示される化合物のうち、 一般式

25 (Icc)



(式中、 A^c はC 1～5アルキレン基(前記C 1～5アルキレン基の1個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^6-$ 基から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、その他の記号は請求の範囲8記載と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

10 10. 化合物が、

- (1) 5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (2) 5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (3) 5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (4) 5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
- (5) 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸、
- (6) 2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸、
- (7) 4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸、

(8) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸、
(9) 3-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
5 (10) 4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸、
(11) 6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
(12) 2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
10 ドロナフチル)酢酸、
(13) 8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
(14) 3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
ドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
15 (15) 3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
ドロナフチル)プロパン酸、
(16) 3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
ドロナフチル)プロパン酸、
(17) (2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4
20 -テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
(18) (2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4
-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
(19) (2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4
-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
25 (20) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒ
ドロナフチルチオ)酢酸、
(21) 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)
酢酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲8記載の化合物。

5 11. 化合物が、

(1) (5E)-5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ペンタン酸、

(2) (5E)-5-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ペンタン酸、

10 (3) (5E)-5-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)1-インヂリデン)ペンタン酸、

(4) (4E)-4-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ブタン酸、

(5) (6E)-6-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4

15 -テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ヘキサン酸、

(6) 2-((2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ)酢酸、

(7) 2-((2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)エチルチオ)酢酸、

20 (8) (3E)-3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)プロパン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲8記載の化合物。

25

12. (1) 6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(2) 6-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(3) 6-(3-ベンジルオキシフェニル)ヘキサン酸、

(4) 6-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(5) (5EZ)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸、
(6) 5-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
5 (7) 6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(8) 7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(9) (3EZ)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-3-ヘキセン酸、
(10) 4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
10 (11) 5-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(12) 6-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(13) 4-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸、
15 (14) 4-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(15) (2E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸、
(16) 6-(3-(キノリン-2-イルメチルチオ)フェニル)ヘキサン酸、
(17) (3E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタ-
20 3-エン酸、
(18) 4-(3-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、
(19) 4-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
(20) 4-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
25 (21) 4-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(22) 4-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(23) 4-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(24) 4-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(25) 4-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(26) 4-(3-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(27) 4-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)ブタン酸、
(28) 4-(3-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ブタン
5 酸、
(29) 4-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン
酸、
(30) 4-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
(31) 4-(3-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン
10 酸、
(32) 4-(3-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニ
ル)ブタン酸、
(33) 4-(3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ブタン酸、
15 (34) 4-(3-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン
酸、
(35) 4-(3-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(36) 4-(3-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)
ブタン酸、
20 (37) 4-(3-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(38) 4-(3-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(39) 4-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(40) 4-(3-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(41) 4-(3-(インキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
25 (42) 4-(3-(インキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
(43) 4-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニ
ル)ブタン酸、
(44) 4-(3-(5-t-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル

メトキシ) フェニル) プタン酸、

(45) 4-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(46) 4-(3-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(47) 4-(3-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(48) 4-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

10 (49) 4-(3-(1,3-ジオキサンダン-5-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(50) 4-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(51) 4-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

15 (52) 4-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(53) 4-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

20 (54) 4-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ) フェニル) プタン酸、

(55) 4-(3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ) フェニル) プタン酸、

(56) 5-(3-ベンジルオキシフェニル) ベンタン酸、

(57) 5-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ) フェニル) ベ

25 ンタン酸、

(58) 5-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ) フェニル) ベンタン酸、

(59) 5-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ベンタン酸、

(60) 5-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ベンタン酸、

(61) 5-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(62) 5-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(63) 5-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(64) 5-(3-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
5 (65) 5-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)ペンタン酸、
(66) 5-(3-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ペンタ
ン酸、
(67) 5-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタ
ン酸、
10 (68) 5-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン
酸、
(69) 5-(3-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ペンタ
ン酸、
(70) 5-(3-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニ
15 ル)ペンタン酸、
(71) 5-(3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ペンタン酸、
(72) 5-(3-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ペンタ
ン酸、
20 (73) 5-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(74) 5-(3-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(75) 5-(3-(1,3-ジオキサンダン-4-イルメトキシ)フェニル)
ペンタン酸、
(76) 5-(3-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
25 (77) 5-(3-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(78) 5-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(79) 5-(3-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(80) 5-(3-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、

(81) 5-(3-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(82) 5-(3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(83) 5-(3-(5-t-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(84) 5-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(85) 5-(3-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
10 (86) 5-(3-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(87) 5-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(88) 5-(3-(1, 3-ジオキサンダン-5-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
15 (89) 5-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(90) 5-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
20 (91) 5-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ペンタン酸、
(92) 5-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
25 (93) 5-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(94) 5-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(95) 5-(3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ペンタン酸、

(96) 6-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(97) 6-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(98) 6-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
5 (99) 6-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(100) 6-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(101) 6-(3-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(102) 6-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(103) 6-(3-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
10 サン酸、
(104) 6-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
サン酸、
(105) 6-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
15 (106) 6-(3-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
サン酸、
(107) 6-(3-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェ
ニル)ヘキサン酸、
(108) 6-(3-(1,4-ペンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
20 ヘキサン酸、
(109) 6-(3-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
サン酸、
(110) 6-(3-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(111) 6-(3-(1,3-ジオキサンダン-4-イルメトキシ)フェニル)
25 ヘキサン酸、
(112) 6-(3-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(113) 6-(3-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(114) 6-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(115) 6-(3-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(116) 6-(3-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(117) 6-(3-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(118) 6-(3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
5 (119) 6-(3-(5-t-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(120) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
10 (121) 6-(3-(6-フルオロー-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(122) 6-(3-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
15 (123) 6-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(124) 6-(3-(1, 3-ジオキサンダン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(125) 6-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
20 (126) 6-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(127) 6-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
25 (128) 6-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(129) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(130) 6-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(131) 6-((3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(132) 7-((3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、

5 (133) 7-((3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(134) 7-((3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(135) 7-((3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(136) 7-((3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

10 (137) 7-((3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(138) 7-((3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれ
15 らの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

13. (1) 2-((3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢酸、

(2) 2-((3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)酢酸、

20 (3) 2-((3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルフィニル)酢酸、

(4) 2-((2E)-3-((キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸、

(5) 2-メチル-2-((3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸、

(6) 2-((キノリン-2-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸、

(7) 2-((3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニル

オキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸、

(8) 2-((2Z)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ) 酢酸、

(9) 2-(3-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロピルチオ) 酢酸、

(10) 2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニルメチルチオ) 酢酸、

(11) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルホニル) 酢酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれ

10 らの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

14. (1) (2E)-3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペン酸、

(2) (2E)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-15 プロパン酸、

(3) (2E)-3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロパン酸、

(4) 3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(5) 3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

20 (6) 3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(7) 6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(8) 6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(9) (5EZ)-6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-25 ヘキセン酸、

(10) (5EZ)-6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸、

(11) 4-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ブタン酸、

(12) 5-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ペンタン酸、

- (13) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、
- (14) 4-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ブタン酸、
- (15) 5-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ペンタン酸、
- (16) 7-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、
- 5 (17) 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
- (18) 3-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (19) 2-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)酢酸、
- (20) 3-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸、
- (21) 4-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸、
- 10 (22) 2-(4-ペンチルシンナミルチオ)安息香酸、
- (23) 2-(4-メチルシンナミルオキシ)安息香酸、
- (24) 2-(3-(4-ペンチルフェニル)プロポキシ)安息香酸、
- (25) 3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)ベンゼン-2-イル)プロパン酸、
- 15 (26) 3-(1-((5EZ)-6-フェニル-5-ヘキセニルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、
- (27) 3-(1-(6-(4-メトキシフェニル)ヘキシルオキシ)-4-プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、
- (28) 4-(2-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 20 (29) 4-(4-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (30) 4-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 25 (31) 4-(2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (32) 7-(2-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸、
- (33) 7-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘ

ブタン酸、

(34) 7-(2-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(35) 7-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(36) 7-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
5 (37) 7-(2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(38) 7-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(39) 7-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(40) 7-(2-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(41) 7-(2-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
10 (42) 7-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタ
ン酸、
(43) 7-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタ
ン酸、
(44) 7-(2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン
酸、
15 (45) 7-(2-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタ
ン酸、
(46) 7-(2-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニ
ル)ヘプタン酸、
20 (47) 7-(2-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ヘプタン酸、
(48) 7-(2-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタ
ン酸、
(49) 7-(2-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
25 (50) 7-(2-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(51) 7-(2-(1,3-ジオキサンダン-4-イルメトキシ)フェニル)
ヘプタン酸、
(52) 7-(2-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(53) 7-(2-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(54) 7-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(55) 7-(2-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(56) 7-(2-(インキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
5 (57) 7-(2-(インキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(58) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(59) 7-(2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
10 (60) 7-(2-(5-t-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(61) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
15 (62) 7-(2-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(63) 7-(2-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
20 (64) 7-(2-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(65) 7-(2-(1, 3-ジオキサンダン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
25 (66) 7-(2-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(67) 7-(2-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(68) 7-(2-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
30 (69) 7-(2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(70) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(71) 7-(2-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(72) 7-(2-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(73) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパン酸、
(74) 3-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
(75) 3-(4-(4-ベンチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
10 (76) 3-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(77) 3-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(78) 3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(79) 3-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(80) 3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
15 (81) 3-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(82) 3-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)プロパン酸、
(83) 3-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
(84) 3-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
20 (85) 3-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
(86) 3-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
(87) 3-(4-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
25 (88) 3-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(89) 3-(4-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、

(90) 3-(4-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(91) 3-(4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

5 (92) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(93) 3-(4-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(94) 3-(4-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(95) 3-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

10 (96) 3-(4-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(97) 3-(4-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(98) 3-(4-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(99) 3-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

15 (100) 3-(4-(5-t-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(101) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(102) 3-(4-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

20 (103) 3-(4-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(104) 3-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(105) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

25 (106) 3-(4-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(107) 3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(108) 3-(4-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロパン酸、

5 (109) 3-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(110) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-プロトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(111) 3-(4-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

10 (112) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、

(113) 4-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、

(114) 4-(4-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、

(115) 4-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

15 (116) 4-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(117) 4-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(118) 4-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(119) 4-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(120) 4-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

20 (121) 4-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)ブタン酸、

(122) 4-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

(123) 4-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

25 (124) 4-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

(125) 4-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

(126) 4-(4-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

(127) 4-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

5 (128) 4-(4-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

(129) 4-(4-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(130) 4-(4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(131) 4-(4-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

10 (132) 4-(4-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(133) 4-(4-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(134) 4-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(135) 4-(4-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

15 (136) 4-(4-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(137) 4-(4-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(138) 4-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(139) 4-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

20 (140) 4-(4-(5-t-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(141) 4-(4-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(142) 4-(4-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

25 (143) 4-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(144) 4-(4-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)

ブタン酸、

(145) 4-(4-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(146) 4-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(147) 4-(4-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸、

(148) 4-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

10 (149) 4-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(150) 4-(4-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(151) 4-(4-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ブタン酸、

15 (152) 2-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸、

(153) 3-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、

(154) 4-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)

20 ブタン酸、

(155) 5-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ペンタン酸、

(156) 6-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、

25 (157) 2-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(158) 3-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(159) 4-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(160) 5-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、

(161) 6-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(162) 2-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
(163) 3-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(164) 4-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
5 (165) 5-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(166) 6-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(167) 2-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)酢酸、
(168) 3-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロ
パン酸、
10 (169) 4-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタ
ン酸、
(170) 5-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペ
ン
タ
ン
酸、
(171) 6-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
15 サン酸、
(172) 2-(2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
酢酸、
(173) 3-(2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
プロパン酸、
20 (174) 4-(2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ブタン酸、
(175) 5-(2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ペンタン酸、
(176) 6-(2-(1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
25 ヘキサン酸、
(177) 2-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
(178) 3-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
(179) 4-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(180) 5-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、

(181) 6-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(182) 2-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

5 (183) 3-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(184) 4-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(185) 5-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、

(186) 6-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(187) 3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)安息香酸、

(188) 2-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸、

15 酢酸、

(189) 3-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、

(190) 3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)安息香酸、

(191) 2-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

20 (192) 3-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(193) 3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)安息香酸、

(194) 2-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(195) 3-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(196) 3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)安息香酸、

25 (197) 2-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)酢酸、

(198) 3-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、

(199) 3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)安息香酸、

(200) 2-(3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(201) 3-(3-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

5 (202) 3-(キノリン-7-イルメトキシ)安息香酸、

(203) 2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(204) 3-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(205) 3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)安息香酸、

10 (206) 2-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(207) 3-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(208) 4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)安息香酸、

15 (209) 2-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸、

(210) 5-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ペンタン酸、

(211) 6-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、

20 (212) 7-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(213) 4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)安息香酸、

(214) 2-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

25 (215) 5-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、

(216) 6-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(217) 7-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

(218) 4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)安息香酸、

(219) 2-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
(220) 5-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(221) 6-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
(222) 7-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
5 (223) 4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)安息香酸、
(224) 2-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)酢酸、
(225) 7-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプ
タン酸、
(226) 4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)安息香酸、
10 (227) 2-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
酢酸、
(228) 5-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
ペンタン酸、
(229) 7-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)
15 ヘプタン酸、
(230) 4-(キノリン-7-イルメトキシ)安息香酸、
(231) 2-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)酢酸、
(232) 5-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(233) 6-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
20 (234) 7-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
(235) 4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメ
トキシ)安息香酸、
(236) 2-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ)フェニル)酢酸、
25 (237) 5-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、
(238) 6-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ
ルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

(239) 7 - (4 - (2 - トリフォルオロメチル - 4 - プトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

5

15. (1) 2 - (3 - (5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ペンチル) フエノキシメチル) キノリン、

(2) 1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) - 2 - (2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) - 4 - プロポキシベ
10 ンゼン、

(3) 4 - ((1 E) - 3 - (2 - (テトラゾール - 5 - イル) フエノキシ) - 1 - プロペニル) - 1 - ペンチルベンゼン、

(4) 2 - (3 - (3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチルチオ) プロピル) フエノキシメチル) キノリン、

15 (5) 5 - ((4 E) - 4 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) プチル) - 1 H - テトラゾール、
またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

配列表

Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor

<130> ONF-2760PCT

<150> JP 9-233158

<151> 1997-08-28

<150> JP 9-348825

<151> 1997-12-18

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc gcgacggagt actgtccctcc 60

gcgacggagt actgtccctcc gagct 85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

〈400〉 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1 5

〈210〉 3

〈211〉 9

〈212〉 PRT

〈213〉 Influenza virus

〈220〉

〈223〉 hemagglutinin epitope

〈400〉 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 February, 1997 (13. 02. 97), Full text & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 3 July, 1996 (03. 07. 96), Full text & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 November, 1998 (11. 11. 98)

Date of mailing of the international search report
24 November, 1998 (24. 11. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 14 June, 1995 (14. 06. 95), Full text & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.), 2 July, 1998 (02. 07. 98) (Family: none)	1-15
A	JP, 2-218654, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 August, 1990 (31. 08. 90), Particularly page 4, lower left column, "2-[4-(2- Quinolylmethoxy)cinnamoylamino]-5-chlorobenzoic acid (in Japanese)" (Family: none)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., "Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs." Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 7 relates to medicinal compositions typified by peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient fused or unfused phenyl derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1, nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same.

The group of inventions as set forth in claims 8 to 15 relates to the compounds represented by the general formula (I') given in claim 8, among the compounds represented by the above general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same per se.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

When the disclosure in the description is taken into consideration concerning the reason why the group of inventions as set forth in claims 8 to 15 is regarded as relating to specific compounds of the general formula (I') restricted to fused ones among the compounds represented by the above general formula (I), it appears that the applicant asserts that the compounds represented by the general formula (I') are novel ones while the compounds included in the general formula (I) other than the above ones are publicly known ones. Therefore, it appears that the disclosure in claims 1 to 7 involves two inventive concepts, i.e., "invention of use of novel compounds" and "invention of novel use of publicly known compounds". From the viewpoint of the prior art, the group of the compounds represented by the general formula (I') as given in claim 8 does not provide an idea of a novel fundamental structure. Such being the case, the group of inventions as set forth in claims 1 to 7 and the group of the inventions as set forth in claims 8 to 15 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/03760

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44
 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44
 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.11.98

国際調査報告の発送日

24.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13.2月.1997(13.02.97), 公報全文 & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 3.7月.1996(03.07.96), 公報全文 & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14.6月.1995(14.06.95), 公報全文 & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.) 2.7月.1998(02.07.98) (ファミリーなし)	1-15
A	JP, 2-218654, A(小野薬品工業株式会社) 31.8月.1990(31.08.90), 特に、第4頁右下欄の「2-〔4-(2- キノリルメトキシ)シンナモイルアミノ〕-5-クロロ安息香酸」 (ファミリーなし)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., 'Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs,' Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至7記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示される縮合又は非縮合フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖葉活性化受容体制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。

請求の範囲8乃至15記載の発明は、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される請求の範囲8における一般式(I')で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物自体に係るものである。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第II欄の続き)

請求の範囲8乃至15において、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される一般式(I')の特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参考するに、一般式(I')で示されるものは新規化合物であり、それ以外の一般式(I)に含まれる化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至7の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲8における一般式(I')で示される一群の化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至7記載の発明と請求の範囲8乃至15記載の発明は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE LEFT BLANK